

2023 61 (4)

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»
Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АКАДЕМИКА РАН В. А. НАСОНОВОЙ

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2023;
61(4)

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

О.А. Никитинская – 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

O.A. Nikitinskaya – 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
Т.В. Дубинина – к.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. Лила – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия
Т.А. Лисицына – д.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 – профессор, 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
T.V. Dubinina – PhD, 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
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. Damjanov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
E. Feist – Professor of Medicine, 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
Ю.В. Муравьев – Москва, 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
Yu.V. Murav'ev – DM, Moscow, 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,
2023;61(4):393–506
© 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 28.08.2023
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

ПЕРЕДОВАЯ

- Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии 397
Е.Л. Насонов

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН В.А. НАСОНОВОЙ

- Диссертационный совет и его место в истории Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой 421
И.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов
- Наша история. Школы ревматологов 430
В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов
- Памяти Академика В.А. Насоновой (к 100-летию со дня рождения) 434
Н.П. Шилкина

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 435
Е.Л. Насонов, В.Н. Амирджанова, Ю.А. Олюнин, Ю.В. Муравьев, А.А. Баранов, Е.В. Зонова, Э.Н. Оттева, А.И. Загребнева, Д.И. Абдулганиева, П.И. Пчельникова (по поручению президиума Ассоциации ревматологов России)

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя 450
Б.С. Белов, Е.С. Аронова, Г.И. Гриднева, Е.Л. Насонов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии 458
Т.В. Бекетова, М.Ф. Бекетова, Е.Л. Насонов

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Ритуксимаб в лечении системной склеродермии 466
Л.А. Гарзанова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом 475
Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Н.Ю. Левшин, А.А. Колинко, Л.Н. Минеева, А.С. Артюхов, Е.Л. Насонов
- Применение при системной склеродермии отечественного препарата «Ацеллбия» – биоаналога ритуксимаба 485
Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, О.В. Десинова, Р.У. Шаяхметова, М.Н. Старовойтова, О.А. Конева, О.Б. Овсянникова, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов
- Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите 493
Е.Е. Губарь, Т.В. Кортаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов, А.В. Сухина, М.М. Урумова, С.И. Глухова
- Поздравление с Юбилеем Академика РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Евгения Львовича Насонова 501
- Юбилей профессора А.А. Баранова 505

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Modern concept of autoimmunity in rheumatology 397
Evgeny L. Nasonov

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN V.A. NASONOVA

- Dissertation Council and its place in the history of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 421
Irina S. Dydykina, Evgeny L. Nasonov
- To the 100th anniversary of Academician V.A. Nasonova. Our history. Rheumatology schools 430
Vera N. Amirjanova, Evgeny L. Nasonov
- In memory of Academician V.A. Nasonova (to the 100th anniversary of her birth) 434
N.P. Shilkina

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia 435
*Evgeny L. Nasonov, Vera N. Amirjanova, Yury A. Olyunin, Yuri V. Muravyev, Andrey A. Baranov,
Elena V. Zonova, Elvira N. Otteva, Alena I. Zagrebneva, Diana I. Abdulganieva, Polina I. Pchelnikova
(on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologist of Russia)*

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Rheumatoid arthritis and COVID-19: Three years later 450
Boris S. Belov, Evgeniya S. Aronova, Galina I. Gridneva, Evgeny L. Nasonov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Monogenic autoinflammatory syndromes with features of systemic vasculitis: A new field of rheumatology 458
Tatiana V. Beketova, Maria F. Beketova, Evgeny L. Nasonov

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Rituximab in the treatment of systemic sclerosis. Literature review 466
Liudmila A. Garzanova

ORIGINAL RESEARCH

- Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis
on olokizumab therapy 475
*Nataliya A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Nikolay Yu. Levshin, Alexander A. Kolinko, Lydia A. Mineeva,
Alexander S. Artyuhov, Evgeny L. Nasonov*
- The use of “Acellbia” – a biosimilar of rituximab in systemic sclerosis 485
*Lidia P. Ananyeva, Lyudmila A. Garzanova, Oxana V. Desinova, Rushana U. Shayakhmetova,
Mayya N. Starovoytova, Olga A. Koneva, Olga B. Ovsyannikova, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov*
- Evaluation of the possibility of axial psoriatic arthritis patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis
and ankylosing spondylitis 493
*Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov,
Anastasiia V. Sukhinina, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova*

- Congratulations on the anniversary of the Academician of the Russian Academy of Sciences,
Honored Scientist of the Russian Federation Evgeny Lvovich Nasonov 501
- Anniversary of Professor A.A. Baranov 505

Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии

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. Трубетцкая, 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@irramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 19.06.2023
Принята 23.07.2023

В спектре механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление. Аутоиммунитет и аутовоспаление — взаимопотенцирующие патологические процессы, их развитие рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа. Аутоиммунитет — ведущий механизм патогенеза большой группы хронических воспалительных заболеваний человека, определяющихся как аутоиммунные болезни, частота которых в популяции превышает 10%. Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии аутоиммунных ревматических заболеваний в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины. Изучение механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, расшифровка природы молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике и персонализированной терапии аутоиммунных заболеваний человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI века.

Ключевые слова: аутоиммунитет, системные аутоиммунные ревматические болезни, аутовоспаление, аутоантитела, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420.

MODERN CONCEPT OF AUTOIMMUNITY IN RHEUMATOLOGY

Evgeny L. Nasonov

Two fundamental pathologic processes are central to the spectrum of chronic inflammation mechanisms: autoimmunity and autoinflammation. Autoimmunity and autoinflammation are mutually potent pathologic processes; their development is considered within the framework of the “immunoinflammatory” continuum, reflecting the close relationship between innate and acquired types of immune response. Autoimmunity is the leading mechanism of pathogenesis of a large group of chronic inflammatory human diseases, defined as autoimmune diseases, the frequency of which in the population exceeds 10%. Advances in molecular biology, pharmacogenetics and bioinformatics have created prerequisites for individualization of therapy of autoimmune rheumatic diseases within the concept of personalized medicine. The study of immunopathogenesis mechanisms, improvement of diagnostics, deciphering the nature of molecular taxonomy, development of approaches to prevention and personalized therapy of human autoimmune diseases is among the priority directions of medicine of the 21st century.

Keywords: autoimmunity, systemic autoimmune rheumatic diseases, autoinflammation, autoantibodies, biologic agents.

For citation: Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia* = *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

1. Вступление

Жизнь и состояние здоровья человека критически зависят от сбалансированного функционирования иммунной системы: «слабый» иммунный ответ создает предпосылки для развития инфекций и злокачественных новообразований, а слишком «сильный» — для воспалительных заболеваний. В свою очередь воспаление относится к числу фундаментальных защитных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза, функциональной и структурной целостности органов и тканей [1, 2]. Однако длительное воздействие потенциально вредных факторов (инфекция, ксенобиотика, стрессорные воздействия, нарушение питания, дисбиоз и др.), может индуцировать неконтролируемую активацию клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, приводя к хронизации воспаления и, как следствие, к нарушению ремоделирования и повреждению тканей. Хроническое воспаление

составляет патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как воспалительные (inflammatory disease) или иммуно-(опосредованные) воспалительные (immune-mediated inflammatory disease) заболевания (ИБЗ) [3, 4]. Недавние исследования в области палеогеномики свидетельствуют о том, что начиная с периода неолита наблюдается «положительная» естественная селекция мутаций генов врожденного иммунитета (*TYK2*, *LBP*, *TLR*, *IL23R*), в направлении резистентности к инфекции, но и к нарастанию «чувствительности» к развитию воспалительных заболеваний [5]. В 2022 г. шведский биолог Сванте Пэабо, которого считают отцом палеогенетики, стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление (табл. 1) [4, 6–8]. Аутоиммунитет — патологический процесс,

Таблица 1. Сравнительная характеристика аутоиммунитета и аутовоспаления

Характеристики	Аутоиммунитет	Аутовоспаление
Типы иммунного ответа	Приобретенный (адаптивный)	Врожденный
Генетическая основа	Моногенные и полигенные нарушения приобретенного иммунитета	Моногенные и полигенные нарушения врожденного иммунитета
Специфические нарушения иммунорегуляции	Первичная дисрегуляция антиген-зависимого Т-клеточного иммунного ответа, связанного с ГКГ класса II	Первичная «дисрегуляция» врожденного иммунитета
Эффекторные механизмы	Активация CD4-клеток (Th1, Th2, Th17), цитотоксических CD8-клеток, клеток врожденного иммунитета; Т-зависимая активация синтеза аутоантител В-клетками; дефекты Трег-клеток	Активация макрофагов, нейтрофилов; гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18 и др.), связанная с активацией инфламмасом
Заболевания	Органоспецифические и органонеспецифические (системные) аутоиммунные заболевания	Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболевания и синдромы
Терапия	Деплеция В-клеток; подавление активации Т- и В-клеток; нейтрализация цитокинов (ИЛ-6, BAFF и др.)	Нейтрализация ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6; ФНО-α, подавление активации инфламмасом

Примечание: ГКГ – главный комплекс гистосовместимости; Th – Т-хелпер (T helper); Трег – Т-регуляторный; ИЛ – интерлейкин; BAFF – B cell activating factor belonging to the TNF family; ФНО-фактор некроза опухоли.

связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Универсальное последствие аутоиммунитета и аутовоспаления – повреждение тканей, ведущее к необратимому нарушению функции внутренних органов.

Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаления – не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (*непрерывность при многообразии элементов*), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [4, 9].

Согласно общепринятой классификации, в рамках континуума аутоиммунной и аутовоспалительной патологии выделяют следующие основные группы заболеваний и синдромов [3, 4]:

- Моногенные аутовоспалительные заболевания.
- Полигенные аутовоспалительные заболевания.
- Полигенные ИВЗ со «смешанным паттерном» (mixed pattern).
- Полигенные аутоиммунные заболевания:
 - органонеспецифические (системные);
 - органоспецифические.
- Моногенные аутоиммунные заболевания.

Следует напомнить, что одной из фундаментальных характеристик иммунной системы является состояние иммунной (иммунологической) толерантности (immune tolerance), контролирующей реактивность Т- и В-клеток против аутоантигенов. В поддержании иммунной толерантности участвуют центральные и периферические механизмы, детально рассмотренные в серии обзоров [10, 11]. Отметим лишь, что один из критических компонентов нарушения периферической толерантности связан с функциональными дефектами так называемых Т-регуляторных (Трег) клеток, биологическим маркером которых является экспрессия фактора транскрипции FOXP3 (Forkhead Box P3). Модуляция активности Трег-клеток относится к числу перспективных (но пока недостаточно реализованных)

направлений фармакотерапии аутоиммунных заболеваний [11 – 13].

В широком смысле слова аутоиммунитет рассматривается как мультифакториальный процесс, связанный с активацией приобретенного Т-клеточного (Th1-, Th17-типы иммунного ответа) [14], и В-клеточного иммунитета [15], реализующийся с участием цитокинов, хемокинов [16, 17], других системных, паракринных и аутокринных медиаторов иммунного ответа и воспаления (факторы роста, простагландины и лейкотриены, металлопротеиназы и др.), посттрансляционных факторов (РНК-связывающие белки, некодирующие РНК, включая микроРНК) и сигнальных путей (JAK/STAT, NFκB, MAPK, PI3K и др.), регулирующих цитокин-зависимую активацию клеток иммунной системы. Развитие аутоиммунной патологии определяется комплексным сочетанием генетически детерминированных [18, 19] и эпигенетических [20] дефектов иммунитета, нарушений метаболизма иммунных клеток (функции митохондрий и др.) [21], в сочетании с недостаточно изученными стохастическими событиями, ведущими к «дисбалансу» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («триггерные») факторы внешней среды [22–26].

Аутоиммунные заболевания – фенотипически гетерогенные клиничко-иммунологические состояния (синдромы), для которых характерно развитие как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений [27–32], разнообразие вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [33]. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит (ПМ/ДМ)), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [34], а к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям – сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, нервной системы (рассеянный склероз) и др. Привлекают внимание заболевания со «смешанным паттерном», имеющие черты как аутоиммунной,

так и аутовоспалительной патологии. К ним, в частности, можно отнести так называемые ГКГ-I-опатии (главный комплекс гистосовместимости класса I), ассоциирующиеся с носительством HLA класса I и активацией оси ИЛ-17/ИЛ-23 (псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, увеит) [35, 36]. Поскольку гиперпродукция патогенетически значимых аутоантител нередко выявляется при аутовоспалительных болезнях (или «серонегативных» субтипах САРЗ) [4, 37, 38], а черты аутовоспалительной патологии (полиморфизм генов прожженного иммунитета, активация инфламасом и др.) присутствуют при различных САРЗ [39–41], спектр заболеваний со «смешанным паттерном» («аутоиммунно-аутовоспалительная» патология) неуклонно расширяется.

Одной из характерных черт аутоиммунной патологии является «полиаутоиммунитет» (polyautoimmunity), суть которого заключается в склонности к развитию нескольких аутоиммунных заболеваний – так называемый очевидный (overt) полиаутоиммунитет – или гиперпродукции аутоантител с различной специфичностью в отсутствие клинических проявлений – латентный (latent) полиаутоиммунитет у одного больного [42, 43].

Клинической манифестации аутоиммунных заболеваний предшествует бессимптомный период, проявляющийся развитием субклинического (low grade) воспаления, спектра специфических («аутоиммунных») и неспецифических клинико-лабораторных нарушений, в первую очередь гиперпродукция аутоантител [44–46]. Полагают, что восстановление толерантности [11] и активная противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия в ранний период развития аутоиммунной патологии [47] позволят увеличить шансы достижения ремиссии и снизить риск необратимого повреждения внутренних органов.

Аутоиммунные заболевания включают более 140 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [23]. В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной

патологии в популяции [48]. По данным широкомасштабного эпидемиологического исследования ($n=22009375$), общая частота 19 наиболее частых аутоиммунных заболеваний в популяции составила 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин), у трети пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [49]. Наряду с высокой распространенностью социальная значимость аутоиммунных заболеваний определяется неблагоприятным жизненным прогнозом, связанным с быстрым необратимым нарушением функции жизненно важных органов и развитием коморбидной патологии [50]. Аутоиммунные заболевания – ведущая причина преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет [51, 52]. В целом затраты на лечение пациентов с аутоиммунной патологией сопоставимы со затратами на лечение онкологических и кардиоваскулярных заболеваний.

Современная концепция развития и прогрессирования САРЗ, этапы диагностики и общий план фармакотерапии представлены на рисунке 1.

2. Генетические и эпигенетические факторы

Изучение генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям включает несколько направлений [18, 19, 53]. В процессе семейно-генетических исследований выявлен высокий риск аутоиммунной патологии у кровных родственников пациентов. В рамках GWAS (genome-wide association studies) изучается связь SNP (single-nucleotide polymorphism) генов, участвующих в приобретенном, включая *HLA* (human leukocyte antigens), *ERAP1/2* (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1/2), *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), *JAK/STAT* (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) и врожденном иммунитете и воспалении – инфламасомы, сигнальные пути ИФН (интерферон), TLR (Toll-like receptor), Fc-рецепторы и компоненты компонента, Notch-сигнализация, иммунометаболизм. При аутоиммунных заболеваниях идентифицировано более 100 генетических

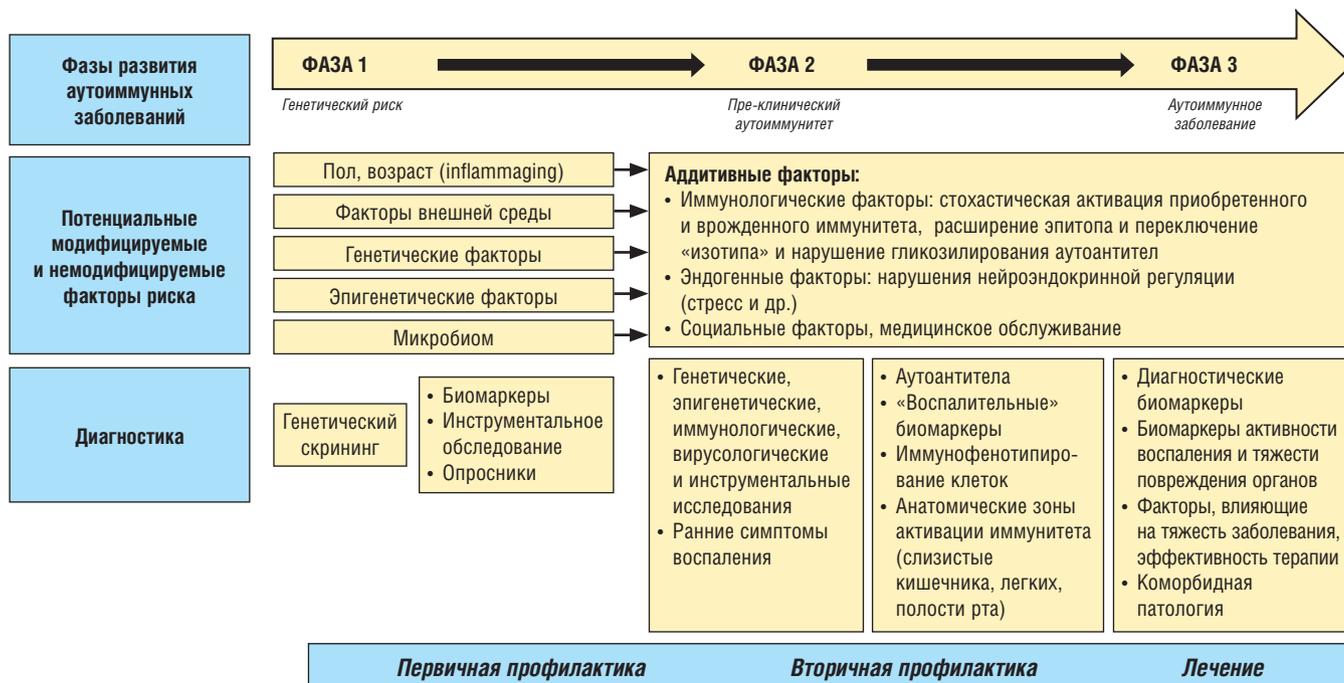


Рис. 1. Прогрессирование аутоиммунной патологии

локусов, ассоциирующихся в большей степени с развитием аутоиммунной патологии в целом, чем с отдельным аутоиммунным заболеванием. Центральную роль в реализации генетической предрасположенности к аутоиммунитету играет система HLA, участвующая в презентации аутоантигенов Т-клеткам антигенпрезентирующими клетками (АПК). Полагают, что «чувствительность» к аутоиммунитету соответствует «мультигенной» модели, в рамках которой взаимодействие нескольких генетических компонентов оказывает глобальное влияние на презентацию аутоантигенов, активацию приобретенного и врожденного иммунитета, синтез и сигнализацию медиаторов воспаления. Разработан так называемый индекс генетического риска RA RAGRS (Rheumatoid Arthritis Genetic Risk Score), включающий широкий спектр аллелей, связанных и не связанных с HLA [54], ассоциирующийся с риском не только РА, но и других ИВЗ (тяжелый сахарный диабет 1-го типа, гранулематоз с полиангиитом, узелковый полиартериит, ревматическая полимиалгия и воспалительные заболевания глаз). Одним из генов, не связанных с HLA, ассоциирующихся с развитием аутоиммунитета, является *RTPN22*, участвующий в клеточной сигнализации, опосредованной рецепторами Т- и В-клеток [55]. Мутации одного гена также могут ассоциироваться с развитием CAP3 [56]. Например, дефицит C1q- и C4A-компонентов комплемента связан с развитием СКВ и, вероятно, определяется нарушением клиренса стареющих клеток, стимулирующих синтез аутоантител. Изучается значение генов, кодирующих ферменты (ДНКаза), участвующие в деградации нуклеиновых кислот (НК), дефекты которых способствуют накоплению ДНК и РНК, которые при взаимодействии с цитоплазматическими «сенсорами» НК, индуцируют синтез АНА (антинуклеарные аутоантитела). Мутации генов ИФН типа I ассоциируются с развитием моногенной интерферонопатии типа I, спектр клинический проявлений при которой напоминает СКВ [57]. Генетические мутации могут индуцировать Т-клеточные механизмы аутоиммунитета [58]. Мутация гена *AIRE* (autoimmune regulator) ассоциируется с развитием синдрома APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), а мутация *FOXP3* (forkhead box P3) – с синдромом IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked). Выявлены полиморфизмы и других генов, участвующих в функционировании Трег, связанных с развитием аутоиммунного синдрома, получившего название Трегопатии (Tregopathies) [59].

Дополнительную роль могут играть эпигенетические нарушения (метилирование ДНК, модификация гистона) [20, 60] и микроРНК [61], модифицирующие экспрессию генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунитета.

3. Роль половых факторов

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развиваются у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета [62]. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунные ответы. Кроме того, поскольку у мужчин в клетках содержится одна Х-хромосома, а у женщин – две, полагают, что неполная инактивация второй Х-хромосомы у женщин может способствовать удвоению копий генов,

участвующих в развитии аутоиммунитета. Об этом свидетельствует высокая частота развития СКВ у мужчин с синдромом Клайнфельтера, имеющих генотип ХХУ. Среди генов, на функцию которых влияет инактивация Х-хромосомы, особое значение имеет *TLR7*, выступающий в роли «сенсора» односпиральной РНК, индуцирующей синтез АНА. У детей с СКВ выявляется мутация с приобретением функции (gain of function) *TLR7* (*TLR7^{v264h}*), участвующего в активации В-клеток. К другим генам, вовлеченным в регуляцию иммунного ответа, расположенным на Х-хромосоме, относятся *FOXP3*, *CD40L*, *IRAK1* (interleukin-1 receptor-associated kinase 1).

4. Факторы внешней среды

Этиологическая (или «триггерная») роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунитета реализуется за счет нескольких механизмов, включающих как специфический, так и неспецифический компоненты [26]: «молекулярная» мимикрия, случайная (bystander) активация, расширение (spreading) эпитопа. Механизм «молекулярной мимикрии» связан со структурным сходством аутоантигенов и иммуногенных вирусных и бактериальных пептидов, что создает предпосылки для повреждения собственных тканей в процессе защитного антиинфекционного иммунного ответа. Другой механизм заключается в неспецифической («суперантиген») стимуляции иммунной системы. Инфекционные агенты экспрессируют PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), которые связываются с TLRs и другими PRR (pattern-recognition receptors) иммунных клеток, стимулируют реакции врожденного иммунитета, в свою очередь активирующие механизмы антиген-специфического приобретенного иммунитета. Например, белки вируса Эпштейна – Барр, обладая структурным сходством с РНК-связывающими белками (РСБ), индуцируют синтез антител к РСБ, ведущих к формированию иммунных комплексов (ИК), потенцирующих развитие воспаления и антиген-специфический иммунный ответ.

Курение является одним из важных факторов развития аутоиммунных заболеваний [63], в первую очередь РА [64]. У носителей определенных аллелей HLA-DR (так называемый shared epitope) курение существенно увеличивает риск развития РА. Полагают, что курение, индуцируя цитруллинирование белков в легких, стимулирует синтез антител к цитруллинированным белкам [65].

Обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(OH)2D3 (1,25-dihydroxivitamin D3) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(OH)D3 ассоциируется с риском развития CAP3 [66].

5. Роль микробиома

Большое значение придают патологии микробиоты (спектр микроорганизмов, присутствующих в организме человека), которая представляет собой важный источник аутоантигенов. Нарушение состава микробиоты способствует развитию дефектов гомеостатических функций иммунной системы [67], в том числе в направлении аутореактивности. Кроме того, кишечные бактерии могут транслоцироваться в кровяное русло, локализоваться в тканях и формировать «гнездо» микроорганизмов,

индуцирующих синтез аутоантител. Кишечные бактерии играют ключевую роль в метаболизме жирных кислот с короткой цепью (КЖК), взаимодействующих с GPCR (G-protein-coupled receptors) и триптофана. КЖК и кинуренин (метаболит триптофана) оказывают глобальное действие на иммунометаболические процессы, протекающие в клетках иммунной системе [68].

6. Система комплемента

Система комплемента — центральный компонент врожденного иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев воспаления при САРЗ [69] — так называемые «комплементапатии» [70]. К основным эффекторным функциям активированных компонентов комплемента относятся опсонизация микроорганизмов (продукты расщепления С3- и С4-компонентов комплемента), поддержание воспаления за счет индукции синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (С3а и С5а) и лизис клеточных мишеней (мембраноатакующий комплекс С5а-С9). Мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или с приобретением функции (gain of function mutation), вызывающие резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием генерализованного микротромбоза, в частности при катастрофическом АФС [71, 72].

7. Роль В-клеток

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе САРЗ. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLRs, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»), выступают в роли АПК, индуцируют антиген-специфический иммунный ответ, развитие «иммунологической памяти», синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление [73–75]. При САРЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам регуляторных В-клеток (Vreg), Трег-клеток, фолликулярных Т-хелперных клеток (Тфх) и дендритных клеток (ДК). Привлекает внимание роль так называемых ассоциированных с возрастом В-клеток (age-associated B cells) [76], накапливающихся в кровяном русле и в тканях у пациентов с САРЗ, и Vreg, ассоциирующихся с нарушениями периферической иммунологической толерантности [77]. Дефекты супрессорной активности Vreg-клеток обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, пузырчатке. Характерным для аутоиммунной патологии нарушением В-клеточного иммунитета является активация экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, ассоциирующегося с тяжелым течением СКВ [78, 79]. В контексте участия В-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии привлекает внимание семейство В-клеточных цитокинов. К ним в первую очередь относится BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), являющийся важным медиатором «цитокиновой»

регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [80] и мишенью для «антицитокиновой» терапии СКВ [80–82].

8. Роль Т-клеток

Напомним, что Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (ТКР) «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране АПК (ДК, В-клетки и макрофаги), совместно с молекулами ГКГ. Антиген-специфические $CD4^+$ Тх — клетки, распознавая аутоантигенные пептиды в контексте ГКГ класса II, индуцируют синтез аутоантител В-клетками, а $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки, взаимодействуя с ГКГ класса I, напрямую вызывают повреждение клеток-мишеней. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций $CD4^+$ -Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [83]. Оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между дополнительными ко-стимуляторными и ко-ингибиторными сигналами — «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints), — опосредованными мембранными молекулами, экспрессирующимися на Т-клетках и АПК. Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм аутоиммунной патологии и нарушения противоопухолевого иммунитета и может развиваться на фоне лечения пациентов со злокачественными новообразованиями моноклональными антителами (мАТ) к «негативным» регуляторам ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) [84, 85]. Важное значение имеют Тфх, дисрегуляция гомеостаза которых ассоциируется с развитием аутоиммунитета и гиперпродукцией аутоантител [86]. Примечательно, что мутации генов, участвующих в формировании и регуляции функции Тфх-клеток (CXCR5, CCT7, ICOSL, PD1, IL4R, IL21R, CD40), увеличивают риск развития аутоиммунных заболеваний.

9. Роль нейтрофилов

Нейтрофилы — гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, которые формируют первую линию защиты организма от патогенов за счет выработки активных форм кислорода, фагоцитоза и разрушения микробов и погибших клеток. Нейтрофилы, секретируя цитокины и хемокины, участвуют в рекрутировании и активации клеток иммунной системы, формируют специализированные структуры, получившие название NETs (neutrophil extracellular traps) — внеклеточные нейтрофильные ловушки, которые позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток «хозяина» [87–89]. Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и пептиды нейтрофильных гранул и др. Процесс образования NETs, получивший название нетоз (NETosis), индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-18), связанными с активацией инфламмосом [90], и рассматривается как важный механизм тромбовоспаления. При САРЗ

NETs, с одной стороны, являются источником ядерных аутоантигенов, а с другой — индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител. Данные, касающиеся роли нетоза в патогенезе САРЗ и других ИВЗ, суммированы в серии обзоров [88, 89].

10. Роль интерферона типа I

Патогенетические механизмы САРЗ тесно связаны с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- α и ИФН β) [91, 92], который имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органных повреждений, связанной с гиперактивацией иммунной системы. При СКВ и некоторых других САРЗ (так называемых ИФН типа I опосредованных аутоиммунных заболеваниях) имеет место пролонгированная гиперпродукция ИФН типа I, связанная с нарушением клиренса НК, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящая к образованию «интерфероногенных» ИК. Для характеристики гиперпродукции ИФН типа I используют показатель, который получил название «ИФН типа I генный автограф» (IFNGS, type I IFN gene signature), основанный на оценке экспрессии определенного спектра ИФН-зависимых генов, который потенциально позволяет выделить ИФН типа I зависимый эндотип иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Охарактеризована моногенная форма СКВ, связанная с мутациями генов ИФН типа I [57, 93]. Примечательно, что многие характерные для САРЗ аутоантигены «мишени» фактически являются компонентами системы ИФН. К продуктам ИФН-стимулированных генов относится Ro52, продукт гена *TRIM21* (Tripartite motif-containing protein 21, MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), AIM2 (absent in melanoma 2)). Примечательно, что антитела к Ro52 выявляются при многих САРЗ (СКВ, ССД, ДМ, СШ) и ассоциируются с гиперпродукцией ИФН типа I. Антитела к MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) выявляются при амиопатическом ДМ и COVID-19, а антитела к AIM2 (absent in melanoma 2) — при СКВ [94].

11. Аутоантитела

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — «визитная карточка» аутоиммунной патологии [95], однако аутоантитела нередко присутствуют в сыворотках здоровых людей [96]. Например, частота выявления анти тиреоидных антител составляет 10% у лиц молодого возраста и 25% — у лиц старше 60 лет; у 32% здоровых людей старше 60 лет в сыворотках обнаруживался по крайней мере, один тип из 4 аутоантител, включая ревматоидный фактор (РФ), антитела к тиреоглобулину или пероксидазе (характерны для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы) или аутоантитела к тканевой трансглутаминазе (характерны для целиакии) [97]. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частота обнаружения АНА в популяции увеличилась с 11% (1988–1991 гг.) до 16,1% (2011–2012 гг.) [98].

Наряду с аутоиммунными заболеваниями, аутоантитела различной специфичностью обнаруживаются при инфекциях [99], злокачественных новообразованиях [100], кардиоваскулярной патологии (атеросклеротическое поражение

сосудов, миокардит) [101, 102], неврологических и нейродегенеративных заболеваниях [103], ожирении [104] и других болезнях, связанных с нарушением метаболизма, широким круге хронических болевых синдромов (фибромиалгия и синдром хронической усталости) [105, 106], синдроме Дауна [107], саркопении [108], врожденных ошибках иммунитета (inborn errors of immunity), ранее определявшихся как первичные иммунодефициты [109].

Аутоантитела разделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола [110]; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей [111–115]. Полагают, что «естественные» аутоантитела, связываясь с различными компонентами микроорганизмов, функционируют как первая линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела к цитокинам, синтез которых может, с одной стороны, приводить к снижению тяжести аутоиммунного заболевания, а с другой — к увеличению риска инфекционных осложнений, имитируя первичные иммунодефициты [116].

Клиническое и патогенетическое значение аутоантител определяется их следующими основными характеристиками:

- Аутоантитела — основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, входит в число классификационных критериев САРЗ.
- Определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ.
- Аутоантитела могут выявляться до развития клинических проявлений САРЗ (латентный аутоиммунитет).
- Аутоантитела могут выполнять как «протективную», так и «патогенную» функцию.
- Для некоторых аутоиммунных заболеваний характерен синтез аутоантител, обладающих «провоспалительными» характеристиками, связанными с нарушениями гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов Ig [117, 118].
- Эффекторная функция аутоантител опосредуется образованием ИК, вызывающих системную активацию комплемента, а при связывании с Fc-рецепторами иммунных клеток — индукцию комплемент-зависимой и антитело-зависимой цитотоксичности.

• У пациентов с САРЗ синтезируются аутоантитела к широкому спектру аутоантигенов с различной эпитопной специфичностью (полиаутоиммунитет).

• Гиперпродукция аутоантител может ассоциироваться с развитием клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с генетическими мутациями.

По эпитопной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК- и ДНК-связывающие белки и др.), аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом). При САРЗ, в первую очередь РА, особый интерес привлекают аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование,

Таблица 2. Клиническое и патогенетическое значение аутоантител при аутоиммунных заболеваниях

Заболевания	Типы аутоантител	Критерии диагноза	Активность	Прогнозирование обострения	Ассоциация с клиническим фенотипом
Ревматоидный артрит	РФ (анти-FcIgG)	+	–	–	+ (прогрессирование, системные проявления)
	АЦБ	+	–	+	То же
СКВ	Анти-ДНК	+	+	+	Волчаночный нефрит
	Анти-Sm	+	–	–	
Синдром Шегрена	Анти-рибосома Р	–	нд	нд	Не установлены
	Анти-Ro/SSA	+	–	–	
Системная склеродермия	Анти-La/SSB	+	–	–	+ (прогрессирование, легочный фиброз, летальность)
	Анти-топоизомераза I	+	–	–	
Воспалительные миопатии	Анти-фибриллин	нд	–	–	+ (прогрессирование, легочный фиброз, летальность)
	Анти-РНК полимеразы I/III	+	–	–	
АФС	Анти-tPHK синтетаза	+ (анти-синтетазный синдром)	–	–	+ (риск тромбоза)
	Анти-SRP				
АНЦА-васкулиты	аФЛ, ВА	+	–	+	Не установлены
	Анти-β2-ГПИ				
	Анти-МПО	+	+/-	+	Не установлены
	Анти-ПРЗ	+	+/-	+	

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; tPHK – транспортная РНК; SRP – signal recognition particle; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; ГПИ – гликопротеин I; ПРЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; нд – нет данных

модифицирование малондиальдегидом) [117, 119, 120]. Представляют интерес так называемые IgG4-аутоиммунные заболевания (пузырчатка, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный энцефалит, миастения гравис, воспалительные нейропатии и мембранозная нефропатия), для которых характерен синтез аутоантител, относящихся к IgG4 субклассу молекулы Ig, который отличается по эффекторным функциям Fc-фрагмента от IgG1-3 субклассов [121, 122]. Следует обратить внимание на принципиальные отличия IgG4-аутоиммунных заболеваний от IgG4-связанных заболеваний, для которых характерно развитие фиброза и увеличение концентрации IgG4 без определенной антительной специфичности.

Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование нейрональной трансмиссии; индукция клеточного лизиса и воспаления (нарушение клеточной сигнализации, блокирование активности цитокинов, индукция микротромбоза, активации нейтрофилов и др.). Важный механизм, определяющий патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием ИК, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы. Однако этот механизм не позволяет объяснить связь между гиперпродукцией аутоантител к внутриклеточным молекулам и разнообразием органной патологии, характерной для CAP3 целом, и гетерогенностью фенотипических вариантов этих болезней в частности [25].

Заслуживают специального обсуждения механизмы развития тромбоза, связанные с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) у пациентов с АФС. Напомним, что основным аутоантигеном, индуцирующим

синтез аФЛ при АФС, является естественный антикоагулянтный белок плазмы – β2-ГПИ (гликопротеин) I [123]. Циркулирующий β2-ГПИ не обладает иммуногенностью, но при его связывании с анионными клеточными мембранами (или окислении) происходит изменение конформации молекулы с формированием «скрытого» (cryptic) «иммуногенного» эпитопа, индуцирующего синтез «патогенных» анти-β2-ГПИ. Кумулятивное действие анти-β2-ГПИ и анти-β2-ГПИ ИК, связывающихся с TLR2 и TLR4, мембранными белками, экспрессирующимися на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах, активирует сигнальные пути медиаторов, участвующих в гиперкоагуляции и воспалении, включая NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и/или p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) [124].

Данные, касающиеся клинического значения аутоантител, суммированы в таблице 2.

12. Стадийность аутоиммунитета

Важное направление в изучении аутоиммунных заболеваний связано с разработкой концепции стадийности аутоиммунного патологического процесса, в рамках которого выделяют несколько фаз [44–46]: генетическая предрасположенность; «доброкачественный» (латентный) аутоиммунитет; преклинический аутоиммунитет (pre-clinical autoimmunity); аутоиммунные заболевания; постклинический аутоиммунитет (рис 1). Особый интерес представляет стадия преклинического аутоиммунитета, которая определяется как период времени, в течение которого развитие аутоиммунных нарушений (гиперпродукция аутоантител) не сопровождается развитием клинических проявлений заболевания. В некоторых случаях дополнительно выделяют состояние, определяемое как «неполное» аутоиммунное заболевание, при котором спектр клинических

проявлений недостаточен для постановки диагноза определенного аутоиммунного заболевания [125, 126]. Изучение стадийности аутоиммунитета представляет особый интерес, связанный с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к аутоантигенам.

13. Коморбидная патология

Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов. Ее следует отличать от «аутоиммунной» коморбидности, характеризующейся развитием нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента [42]. К наиболее часто встречающимся и прогностически значимым формам коморбидности при САРЗ относятся кардиоваскулярная патология, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), остеопоротические переломы, саркопения, нейропсихические расстройства, инфекции и злокачественные новообразования [33, 127–129]. Важным механизмом развития коморбидной патологии при САРЗ является возрастное воспаление (inflammaging), определяющееся как комплексный процесс ремоделирования иммунной системы, связанный со старением [130–132].

Особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов [123, 133, 134], которое в свою очередь рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология [135, 136]. Общие патогенетические механизмы атеросклеротического поражения аутоиммунных заболеваний включают активацию NLPR3 (NLR family pyrin domain containing 3) инфламмосомы, гиперпродукцию ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН, гиперпродукцию аутоантител и др. Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22 009 375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 лиц группы контроля), свидетельствуют о том, что риск кардиоваскулярной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раза выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний (такой же, как и при сахарном диабете 2-го типа), особенно у людей моложе 45 лет, связан с традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, пол, социально-экономический статус, масса тела, артериальная гипертензия), увеличивает потребность в госпитализации и летальность [137]. В целом IR (incidence rate) сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составил 23,2 случая на 1000 пациентов/годы, а без аутоиммунных заболеваний – 15 случаев на 1000 пациентов/годы. Риск прогрессивно увеличивался по мере нарастания числа аутоиммунных заболеваний: при наличии одного аутоиммунного заболевания отношение риска (HR, hazard ratio) – 1,41; при наличии двух аутоиммунных заболеваний – HR=2,63; при наличии 2 и более аутоиммунных заболеваний – HR=3,79. У лиц молодого возраста (<45 лет) отношение рисков кардиоваскулярных заболеваний было выше (HR=2,33), чем у лиц среднего (55–64 года) (HR=1,76) и пожилого возраста (>75 лет) (HR=1,30). Среди аутоиммунных заболеваний наиболее высокий риск отмечен при ССД (HR=1,76), болезни Аддисона (HR=2,83), СКВ (HR=2,82), сахарном диабете 1-го типа (HR=2,36).

Примечательно, что кардиоваскулярный риск ассоциировался не только с кардиоваскулярными осложнениями атеросклероза, но и с кардиоваскулярной патологией в целом.

Привлекает внимание идиопатический рецидивирующий перикардит – характерное, хотя и редкое осложнение аутоиммунных заболеваний, развитие которого может отражать аутовоспалительный компонент их патогенеза [138, 139].

ИЗЛ – частое системное проявление ССД [140] и РА [141], определяющее неблагоприятный прогноз у пациентов. При ССД развитие ИЗЛ коррелирует с обнаружением «склеродермических» аутоантител (анти-Scl-70 и др.), при воспалительных миопатиях – с обнаружением «миозит-специфических» аутоантител, при РА – с обнаружением АЦБ, которые присутствуют не только в сыворотке, но и в мокроте и ткани легких уже на ранних стадиях заболевания, до клинически выраженного поражения суставов.

Хорошо известным осложнением аутоиммунных заболеваний является остеопороз, который при РА ассоциируется с цитокин-зависимыми механизмами костной резорбции [142], и саркопения [143].

Универсальной формой коморбидной патологии при аутоиммунных заболеваниях является поражение нервной системы, в первую очередь депрессивные расстройства, а также широкий спектр других нейропсихиатрических проявлений и фибромиалгия, отражающие общие механизмы аутоиммунитета и нейровоспаления [144–146].

14. COVID-19 и аутоиммунитет

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанного 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 том числе к роли аутоиммунитета и аутовоспаления [147–152]. Социальные и медицинские проблемы COVID-19 определяются развитием тяжелых, потенциально смертельных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, мультиорганная недостаточность), в основе которых лежат гиперовоспалительные синдромы [153–156], осложняющиеся тромбовоспалением [157, 158]. Обсуждается существование общих патогенетических механизмов тромбовоспаления при COVID-19 (COVID-19 ассоциированная коагулопатия) и САРЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [157, 159]. У пациентов с COVID-19, пост-COVID-19 синдромом и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может наблюдаться развитие спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических и неревматических заболеваний [159–163]. Это позволило предположить «триггерную» роль вируса SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии при COVID-19 [151]. Наряду с теоретическими предположениями эта концепция получила определенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях. R. Chang

и соавт. [164] при анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отметили увеличение риска развития РА (HR=2,98), СКВ (HR=2,99), васкулитов (HR=1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (HR=1,78) и сахарного диабета 1-го типа (HR=2,68). В другом исследовании (640 701 человек с COVID-19) выявлено увеличение частоты развития аутоиммунной патологии (в наибольшей степени васкулитов) на 42,6% по сравнению с группой контроля ($n=1560357$) и другими аутоиммунными заболеваниями (на 23%) [165]. По данным U. Syed и соавт. [166] (458 147 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и 1 818 929 лиц группы контроля), выявлено нарастание частоты сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника и псориаза.

О сходстве фундаментальных механизмов аутоиммунитета при CAP3 и COVID-19 свидетельствуют данные об активации ЭФ-пути В-клеточного иммунного ответа, коррелирующего при СКВ с гиперпродукцией аутоантител и активным течением болезней [78, 79], а при COVID-19 – с критическим течением и летальностью [167]. Один из центральных механизмов, определяющих тяжелое течение

и летальность при COVID-19, ассоциируется с гиперпродукцией нейтрализующих аутоантител к ИФН- $\alpha 2$ [168–170], что дополняется аутосомально-рецессивными дефектами генов с потерей функции, регулирующих синтез ИФН типа I [170]. Примечательно, что при СКВ обнаружение антител к ИФН- $\alpha 2$ может приводить к тяжелому течению COVID-19 [171] и риску туберкулезной инфекции [172].

В последние годы для определения аутоантител быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающее классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании белковых микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и др. [173].

При адаптации этих методов в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр (более 50 типов) органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [174–176] (табл. 3).

Таблица 3. Аутоантитела при COVID-19

Авторы	Пациенты	Методы	Характеристики аутоантител	Результаты
Wang E.Y. и соавт. [177]	194 пациента, инфицированных SARS-CoV-2	REAP (антитела к 2770 внеклеточным белкам (экзопротеом))	Иммунные белки: функция и активация лимфоцитов Цитокины и хемокины: ГМ-КСФ, CXCL1, CXCL7, ИЛ-1 β , ИЛ-21, ИФН типов I и III Регуляторы ангиогенеза: RSPOS Тканевые антигены: NXP1, PCSK1, SCL2A10, CD ЦНС: HCRTR@ Рецепторы глутаматов	Корреляция с тяжестью заболевания, ингибция сигнализации, антагонизм активности рецепторов
Chang S.E. и соавт. [178]	147 пациентов с COVID-19	Белковые микрочипы	Антитела, ассоциирующиеся с CAP3: СКВ (АНА), миозит (MDA5, Mi-2, тРНК синтетаза) ССД (Th/To, фибрилларин, U11/U12 РНП), васкулиты (BPI), тромбоз ($\beta 2$ -ГП), миокардит (тропонин, MYH6); цитокины (MIP-1 α , ИЛ-12p70, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-22, ИЛ-33); факторы роста (VEGF)	Гиперпродукция АНА ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, активностью воспаления и высокими титрами антител к структурным (S1, S2, N) белкам SARS-CoV-2
Wong A.K.H. и соавт. [179]	64 пациента с COVID-19	Цитофлюориметрия, белковые микрочипы	Антитела к 260 аутоантигенам-кандидатам, экспрессирующиеся на мембране клеток легких и других тканей	У 93% пациентов с критическим течением обнаружены аутореактивные IgM-антитела
Juanes-Velasco P. и соавт. [180]	76 пациентов с COVID-19	NAPPA	Регуляторы роста клеток и апоптоза (кальвеолин 2) Ремоделирование сосудов (ANGPT2) Молекулы адгезии (селектин E) Другие белки, ассоциирующиеся с возрастом (ANGPT2, CAV2, FGF2, PROC, MIC1, TNFRSF6B, CXCL8, MOK)	Ассоциация с COVID-19 ассоциированным ОРДС и возрастом
Consiglio C.R. и соавт. [181]	COVID-19: дети с МВС ($n=41$), взрослые ($n=19$)	Белковые микрочипы (9341 аутоантиген, 7669 уникальных белков)	Аутоантитела, выявляемые при аутоиммунных заболеваниях (эндоглобулин) Аутоантитела, характерные для MIS-C (MAP2K2, CSNK1A1, CSNK2A1, CSNK1E1)	Связь с развитием MIS-C, ассоциация с повреждением сосудов

Авторы	Пациенты	Методы	Характеристики аутоантител	Результаты
Gruber C.N. и соавт. [182]	Дети с MIS-C (n=9)	Белковые микрочипы (HuProt Array), 21000 интактных пептидов	Аутоантитела, ассоциирующиеся с CAP3 (анти-La, анти-Jo1) Аутоантитела к антигенам эндотелия и сердечной ткани (P2RX4, ECE1, MMO14) Аутоантитела к ЖКТ (MUC15, TSPAN13, SH3BP1) Аутоантитела к клеточным иммунным медиаторам (CD244, ИЛ-1А, IFNGR2, ИЛ-6R, LAMP1)	Регуляция иммунного ответа, межклеточной, адгезии, вкусовые ощущения
Pfeifer J. и соавт. [183]	Дети с MIS-C	ИФМ	IgG1-аутоантитела к гиперфосфорилированному ИЛ-1Ра; IgG1-аутоантитела к програнулину	Усиление сигнализации ИЛ-1
Baiocchi G.C. и соавт. [184]	161 пациент с COVID-19 (контроль n=70)	ИФМ (52 аутоантигена)	IgG- и IgA-аутоантитела, ассоциирующиеся с аутоиммунными заболеваниями	Корреляция с тяжестью COVID-19
Visvabharathy L. и соавт. [185]	46 пациентов с COVID-19 после вакцинации	Аутоантигенные микрочипы; ИФМ	Аутоантитела, ассоциирующиеся с CAP3	Связь с тяжестью когнитивных нарушений
Taeschler P. и соавт. [186]	175 пациентов, перенесших COVID-19 (через 1 год после инфекции)	ИФМ; протеомный анализ	АНА, АНЦА	Транзиторное увеличение концентрации аутоантител, коррелирующее с титрами антител к SARS-CoV-2
Son K. и соавт. [187]	106 пациентов, перенесших COVID-19	Белковые микрочипы	АНА	Стойкое увеличение титров АНА ассоциируется с кашлем, одышкой, увеличением концентрации ФНО-α, Д-димера, СРБ
Woodruff M.C. и соавт. [188]	45 пациентов с COVID-19	ИФМ; хемилюминесценция	АНА, антитела к карбамилированным белкам	Аутоантитела обнаружены у 50% пациентов с тяжелым COVID-19
Rojas M. и соавт. [189]	100 пациентов с постковидным синдромом	Белковые микрочипы	116 типов IgG-аутоантител и 104 типа IgM-аутоантител	Только одно IgG-аутоантитело обнаружено у 83% пациентов, 2 и более – у 62% пациентов; ассоциация с анти-SARS-CoV-2
Bhadelia N. и соавт. [190]	40 пациентов с COVID-19	MILLIPLEX MAP	17 типов аутоантител	Увеличение концентрации 7 (из 17) аутоантител, включая анти-SSA/La, Sm, протеиназу 3, миелопероксидазу, Jo-1, Ku
Liu Y. и соавт. [191]	177 пациентов, перенесших COVID-19	Luminex Flex-MAP	91 белковый аутоантиген	Частота обнаружения аутоантител выше у женщин, чем у мужчин
Lichtenstein B. и соавт. [192]	110 пациентов с COVID-19	Lumines, ИФМ	«Сосудистые» аутоантитела и антитела, не связанные с HLA	Корреляция с тяжестью COVID-19 отсутствует
Park S.H. и соавт. [193]	132 пациента с COVID-19	НИФ	АНА	АНА обнаружены у 58,3% пациентов; корреляция с возрастом, активностью воспаления, 28-дневной летальностью
Feng A. и соавт. [194]	267 пациентов с тяжелыми инфекциями, не связанными с COVID-19	Luminex	58 цитокинов и 55 аутоантигенов	У 25% пациентов обнаружены аутоантитела к цитокинам или аутоантигенам, характерным для CAP3
Seeßle J. и соавт. [195]	95 пациентов, перенесших COVID-19	НИФ	АНА	АНА обнаружены у 43,6% пациентов; ассоциация с нейрокогнитивными симптомами
Umbrello A. и соавт. [196]	39 пациентов с COVID-19	НИФ	АНА, АНЦА, антитела к ГМ, антитела к МТ	Антитела обнаружены у 53,6% пациентов; связи с летальностью не отмечено
Moody R. и соавт. [197]	31 пациент, перенесший COVID-19	OmicsArray™ микрочип	102 аутоантигена	Аутоантитела обнаружены у 12–22% пациентов; обнаружение антител к кальпротектину ассоциировалось с выздоровлением
Muri J. и соавт. [198]	71 пациент, перенесший COVID-19	ИФМ	43 хемокина	Увеличение уровня аутоантител к CCL21, CXCL13, CXCL36, выздоровевших от COVID-19

Примечание: SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; REAP – rapid extracellular antigen profiling; ГМ-КФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCL – chemokine (C-X-C motif) ligand; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ЦНС – центральная нервная система; СКВ – системная красная волчанка; АНА – антиядерные антитела; ССД – системная склеродермия; BPI – bactericidal-increasing protein; ГП – гликопротеин; MIP – macrophage inflammatory protein; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); Ig – иммуноглобулин; NAPPА – nucleic acid-programmable array; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; МВС – мультисистемный воспалительный синдром; MIS-C – multisystem inflammatory syndrome in children; CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИФМ – иммуноферментный метод АНЦА – антинейрофильные цитоплазматические антитела; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; НИФ – непрямая иммунофлюоресценция; ГМ – гладкая мускулатура; МТ – митохондрия

С использованием метода REAP (rapid extracellular antigen profiling) в сыворотке пациентов с аутоиммунными заболеваниями (СКВ) [199] и COVID-19 [177] обнаружены аутоантитела, взаимодействующие с широким спектром белковых молекул, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента), и мембранными белками различных клеток. Патогенетические эффекты этих аутоантител связаны с ингибированием иммунорецепторной сигнализации и нарушением композиции периферических иммунных клеток, что, как полагают, приводит к нарушению функции клеток иммунной системы и ослаблению контроля вирусной инфекции. А.К.Н. Wong и соавт. [179] с использованием проточной цитофлюориметрии, функциональных тестов и аналитического протеомного анализа обнаружили в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 высокоаффинные комплемент-активирующие аутоантитела изотипа IgM (реже – IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких. Следует, однако, подчеркнуть высокую частоту обнаружения аутоантител к цитокинам и аутоантител, характерных для CAP3, в сыворотках пациентов с тяжелыми инфекциями, не связанными с COVID-19 [194].

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к антифосфолипидному синдрому, проявляющемуся рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией и присутствием антифосфолипидных антител [200, 201]. В рамках АФС выделяют так называемый катастрофический АФС – редкую потенциально летальную патологию, характеризующуюся распространенным внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию. В плане оценки результатов связи между гиперпродукцией аФЛ и развитием COVID-19 коагулопатии следует принимать во внимание существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [202, 203], при котором (как и при COVID-19) обнаруживаются не «классические» аФЛ (аКЛ и анти-β2-ГПИ), а антитела, реагирующие с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков (нейтральные и отрицательно заряженные ФЛ, виментин, протромбин, аннексин А5 и др.), тромбоцитами, сосудистым эндотелием [204, 205] и аФЛ IgA. При COVID-19 выявление «классических» аФЛ в большей степени коррелирует с тяжелым течением заболевания, чем с тромбозами [206–209], хотя имеются данные о том, что обнаружение высоких титров аФЛ ассоциируется с рецидивированием тромбоэмболических осложнений [210]. Получены данные об ассоциации между развитием тромбозов, тяжестью заболевания, риском летальности и обнаружением антител, реагирующих с ФЛ-связывающими белками, в том числе с комплексом лизофосфатидиловой кислоты и рецептора белка С [211] и аннексином А2 [212]. По данным других исследований, при COVID-19 обнаружение аФЛ ассоциируется с тяжестью COVID-19, а развитие неврологических нарушений и венозных тромбозов – только с антителами к фосфатилсерину и протромбину [213].

Общий аутоиммунный механизм «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИВРЗ может быть связан с образованием NETs, который является «источником» аутоантигенов и индуцирует синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез ауто-

антител. В сыворотках пациентов с COVID-19 [214], СКВ с или без АФС [215, 216] и РА [217] обнаружены «стабилизирующие» антитела к компонентам NET. Примечательно, что при COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов (включая образование NETs) [205], а аФЛ, в первую очередь анти-β2-ГПИ, обладают способностью индуцировать NETs [218]. При этом увеличение уровня аФЛ и маркеров NETs наблюдается у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [219], а у пациентов с COVID-19 увеличение концентрации IgG аКЛ и маркеров NETs (цитруллинированный гистон) ассоциируется с тяжестью COVID-19 [220]. Полагают, что потенциальное патогенетическое значение анти-NET аутоантител связано с их способностью стабилизировать структуру NET и тем самым замедлять их клиренс из кровяного русла и активировать систему комплемента [221]. Эти данные позволяют обсуждать существование называемого «COVID-19 индуцированного АФС-подобного синдрома» [157,176].

Гиперпродукция характерных для CAP3 АНА также ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, активностью воспаления [178, 188, 189, 194] и высокими титрами антител к структурным (S1, S2, N) белкам SARS-CoV-2 [178]. В сыворотках пациентов с COVID-19 присутствуют антител к ДНК (а также антитела к лизату эритроцитов и фосфатилсерину), которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, увеличением уровней лактатдегидрогеназы, креатинкиназы (маркеры клеточного повреждения) и D-димера [222], а также циркулирующей ДНК [223], что потенциально может способствовать образованию «патогенных» ДНК – анти-ДНК ИК.

Интересным примером общности патогенетических механизмов COVID-19 и CAP3 является субтип ДМ – так называемый анти-MDA5 синдром (амиопатический ДМ) [224]. Его характерным лабораторным биомаркером является анти-MDA-5. Напомним, что белок MDA5 выполняет функцию внутриклеточного «сенсора» вирусной РНК (в том числе коронавируса) [225]. Спектр клинических проявлений анти-MDA синдрома характеризуется развитием васкулита и прогрессирующего ИЗЛ, сходного с COVID-19 пневмонией. Интересно, что при COVID-19 увеличение концентрации анти-MDA-5 антител коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом [226].

Приимая во внимание фундаментальную роль ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2 как рецептора для SARS-CoV-2 и других компонентов системы ренин – ангиотензин (РАС) привлекает внимание обнаружение у пациентов с COVID-19 антител к АПФ2 [227–229], рецептору ангиотензина 1-го типа [227] и эндотелину [229]. При этом обнаружение IgM антител к АПФ2 коррелируют с тяжестью COVID-19, развитием комплемент-зависимого повреждения эндотелия [227], нарушением регуляции артериального давления, низкой оксигенацией кислородом [230]. Предполагается, что антитела к АПФ2, синтез которых наблюдается на фоне вакцинации против SARS-CoV-2, представляют собой анти-идиотипические антитела к S-белку SARS-CoV-2 [231].

Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19, пост-COVID-19 синдромом [232] и CAP3 [233] функционально активных аутоантител к GPCRs, увеличение концентрации которых коррелирует с тяжестью COVID-19 [232, 233].

15. Фармакотерапия

Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований [234–237]. Для лечения САРЗ в начале XXI века специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов – моноклональные антитела (МАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-23) [238, 239] и ИФН-α [240], патологическую активацию В-клеток [241, 242], ко-стимуляцию Т-клеток [243], а в последние годы – группа синтетических «таргентных» препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK [244, 245] (табл. 4).

Следует подчеркнуть, что многие препараты, разрабатываемые для лечения РА (например, ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-1), в последующем были репозиционированы для лечения других ИВРЗ, что позволило расширить представления о ведущих патогенетических механизмах, лежащих в основе этих заболеваний, и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета, аутовоспаления и регуляции иммунной системы в целом. Это послужило основанием для разработки «терапевтической» классификации ИВРЗ (рис. 2). Напомним, что тераностика определяется как направление научных исследований, объединяющее диагностику заболевания и персонализированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью.

Таблица 4. Генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Препараты	Зарегистрированные показания
Генно-инженерные биологические препараты	
Ингибиторы ФНО-α	
• Инфликсимаб: химерное МАТ к ФНО-α	
• Адалimumаб: человеческое МАТ к ФНО-α	
• Голимумаб: человеческое МАТ к ФНО-α	
• Цертолизумаба пэггол: пэглированный Fab-фрагмент гуманизированного МАТ к ФНО-α	РА, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит
• Этанерцепт: рекомбинантный ФНОР, конъюгированный с Fc-IgG	
Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6	
• Тоцилизумаб: гуманизированное МАТ IgG, к ИЛ-6 рецептору	
• Сарилумаб: человеческое МАТ к ИЛ-6Р	
• Олоклизумаб: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) МАТ G4/каппа к ИЛ-6	РА, ювенильный идиопатический артрит, гигантоклеточный артериит
• Левелиумаб: человеческое МАТ к ИЛ-6Р	
Ингибиторы ИЛ-17	
• Секукинумаб: человеческие МАТ к ИЛ-17А	
• Нетакимаб: гуманизированные МАТ к ИЛ17А	Псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит
Ингибиторы ИЛ-23	
• Гуселькумаб: человеческие МАТ к ИЛ-23	Псориаз, псориатический артрит
Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23	
• Устекинумаб: человеческие Igk к р40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Псориаз, псориатический артрит
Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток	
• Абатацепт: рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-IgG	РА, псориатический артрит
Деплеция CD20 В-клеток	
• Ритуксимаб: химерные МАТ к CD20	РА, СКВ, АНЦА-васкулиты, другие САРЗ, вульгарная пузырчатка
• Ацелбия: химерные МАТ к CD20	
Ингибиторы ИЛ-1	
• Анакинра: рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1	Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых
• Канакинумаб: человеческие МАТ IgG1/каппа к ИЛ-1β	
Модуляция функции В-клеток	
• Белиумаб: человеческие МАТ IgG1α, к BAFF (BlyS)	СКВ

Препараты	Зарегистрированные показания
Ингибиторы ИФН типа I	
• Анифролумаб: человеческие мАТ IgG1 к IFNAR1	СКВ
Ингибиторы янус-киназ	
• Тофацитиниб (JAK1/3)	
• Барицитиниб (JAK1/2)	РА, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, atopический дерматит
• Упадацитиниб (JAK1)	

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухоли α; мАТ – моноклональное антитело; ФНОР – рецептор фактора некроза опухоли; Ig – иммуноглобулин; РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; CTLA4 – cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; СКВ – системная красная волчанка; АНЦА – антинейрофильные цитоплазматические антитела; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; BAFF – фактор активации В-клеток семейства TNF (B cell activating factor belonging to the TNF family); СКВ – системная красная волчанка; JAK – Janus kinase

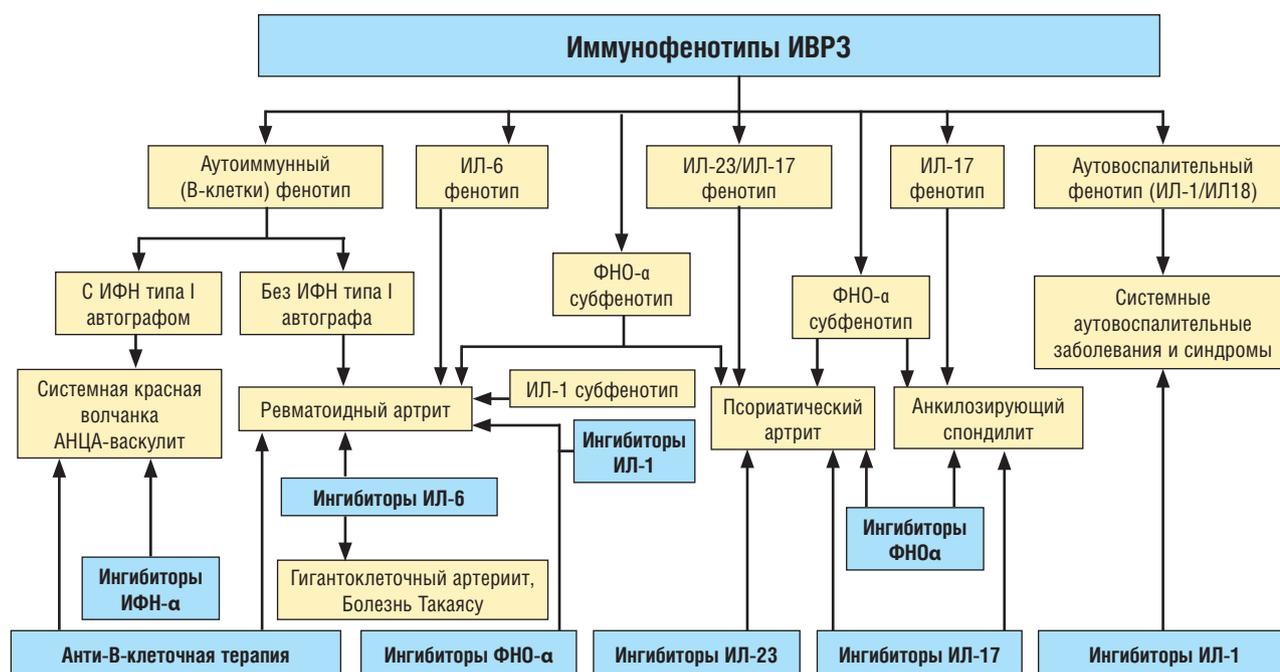


Рис. 2. «Тераностическая» классификация иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ)

Е.Л. Насонов, 2022

Наряду с созданием новых препаратов и поиском новых «мишеней» большое внимание уделяется разработке стратегии лечения САРЗ в рамках концепции «лечение до достижения цели» («*treat-to-target*»), направленной на достижение ремиссии [246, 247].

В рамках проблем фармакотерапии основное внимание будет уделено материалам, касающимся контроля в первую очередь «аутоиммунного» компонента патогенеза САРЗ.

15.1. Коррекция дефицита витамина D

Представленные ранее данные о роли гиповитаминоза D в развитии аутоиммунитета получили подтверждение в клинических исследованиях и свидетельствуют о возможности профилактики аутоиммунной патологии. Согласно материалам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования VITAL (*n*=25871), прием витамина D (2000 МЕ/сут.) и омега-3 жирных кислот (1000 мг/сут.) в течение 5 лет приводил к снижению частоты аутоиммунных заболеваний на 22% в общей популяции пациентов мужчин и женщин старше 65 лет [248].

15.2. Анти-В-клеточная терапия

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (*depletion*) В-клеток и плазматических клеток (ПК), представляет особый интерес [241, 242, 249, 250]. К ним относятся мАТ к CD20: ритуксимаб (РТМ) и др.; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; мАТ к ПК; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. РТМ официально зарегистрирован для лечения РА и АНЦА-ассоциированных васкулитов и с успехом применяется в клинической практике (*off-label*) при широком спектре САРЗ. Однако клиническая эффективность терапии РТМ при различных аутоиммунных заболеваниях (и у отдельных больных) существенно отличается. Учитывая данные, свидетельствующие о связи клинической эффективностью РТМ с длительностью и выраженностью деплеции В-клеток, представляет интерес

применение препарата обинутузумаб (obinutuzumab), представляющего собой гуманизированные МАТ типа II к CD20, которые обладают более выраженной цитотоксической активностью в отношении В-клеток по сравнению с РТМ [251]. Следует подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 применение анти-В-клеточной терапии должно проводиться с особой осторожностью в связи с высоким риском тяжелого течения инфекции и летальности [252].

Важным достижением фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) явилась разработка препарата белимуаб (БЛМ), представляющего собой человеческие МАТ к ВАФФ, разработанные для лечения СКВ [82, 249]. БЛМ предотвращает взаимодействие ВАФФ с соответствующими клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия», теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов.

Критическим компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные ПК, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [253]. Селективный подход к элиминации ПК связан с применением МАТ к CD38 (мембранный белок ПК) — даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих ПК, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ и АФС [254, 255].

Новое направление лечения аутоиммунных заболеваний связано с использованием CAR-T-клеточной терапии [256, 257]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоафинного антиген-связывающего домена МАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал для элиминации клеток, не экспрессирующих молекулы ГКГ. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии продемонстрирована на экспериментальных моделях СКВ — мышах линий MRL и (NZBxNZW) F1 [258]. Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентки с тяжелой рефрактерной СКВ [259, 260] и ПМ/ДМ (антисинтетазный синдром) [261].

15.3. Блокирование интерферона типа I

Как уже отмечалось, среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ и, вероятно других аутоиммунных заболеваний, особое значение имеют нарушения регуляции синтеза ИФН типа I. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного

с использованием МАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I [262]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие МАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН- α — IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) с высокой афинностью. Данные РПКИ свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания, в первую очередь протекающего с преимущественным поражением кожи [263].

15.4. Ингибиторы JAK

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK [244, 264–266]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при аутоиммунных заболеваниях является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и модуляция активности В-клеток [267]. Продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK при моногенных интерферопатиях (синдром Aicardi – Goutieres, ознобленная (chilblain) волчанка) и положительна (динамика) клинических проявлений у пациентов с СКВ [268, 269].

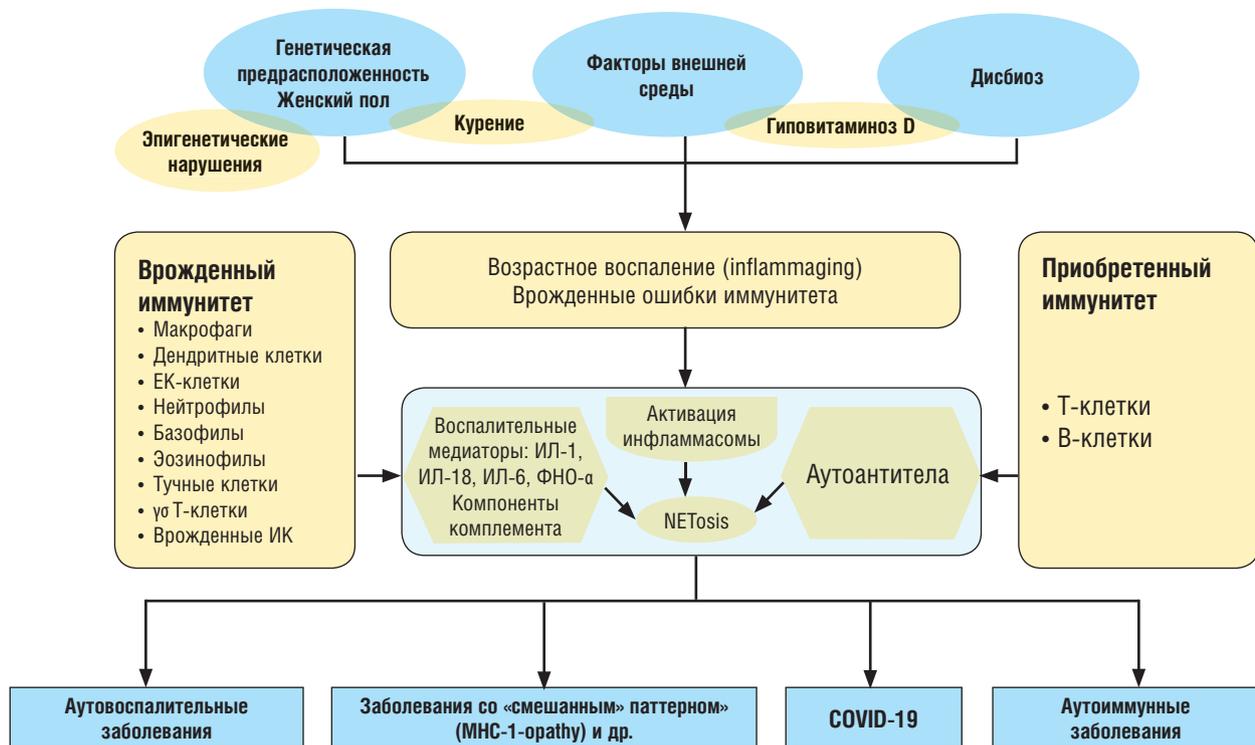
15.5. Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток

Расширяются показания для применения при САРЗ препарата абатацепт (АБЦ), блокирующего ко-стимуляцию Т-клеток, первоначально разработанного для лечения РА [243, 270]. Теоретическим обоснованием для применения АБЦ при САРЗ является его способность блокировать В-клеточный иммунитет, модулируя функциональную активность нерцепторной тирозинкиназы Syk (spleen tyrosine kinase) — ключевого регулятора функциональной активности В-клеток, а также подавление дифференцировки и пролиферации Т-фолликулярных хелперных клеток [271]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности АБЦ при СКВ [272], ДМ [273], ССД [274, 275], АНЦА-ассоциированном системном васкулите [276] и, особенно, первичном синдроме Шегрена [277].

15.6. Другие методы лечения

При развитии тяжелого тромбовоспаления, связанного с активацией системы комплемента, все шире используются гуманизированные МАТ IgG2/4k антитела (экулизумаб), блокирующие C5a-компонент комплемента и образование мембрано-атакующего комплекса [278], а также препарат авакопан (avacopan), представляющий собой пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов, который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [279].

Важную роль в лечении САРЗ, в первую очередь относящихся к «аутоиммунно-аутовоспалительным» фенотипам, играют МАТ к «провоспалительным» цитокинам, включая ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1. Особый интерес представляет применение МАТ к ИЛ-17, которые в настоящее время проходят РПКИ (фазы II/III) при СКВ, ССД, СШ и гигантоклеточном артериите [280,281]



Е.Л. Насонов, 2023

Рис. 3. Общие механизмы аутоиммунитета и аутовоспаления

16. Заключение

Аутоиммунные заболевания представляют собой одну из центральных проблем биологии и медицины XXI века, а аутоиммунитет является одним из важнейших механизмов широкого спектра хронических воспалительных заболеваний человека и характеризуется универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и механизмами патогенеза, затрагивающими активацию как приобретенного, так и врожденного иммунитета (рис.3). Привлекает внимание иммунопатология COVID-19, развитие тромбовоспаления при котором является ярким примером тяжелых последствий аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов, индуцированных факторами внешней среды.

Достижения молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии САРЗ в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины. Расшифровка механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике, поиск новых «мишеней» терапии аутоиммунных заболеваний человека на основе технологий искусственного интеллекта относятся к числу приоритетных направлений биологии и медицины XXI века. Учитывая данные о высокой частоте коморбидных заболеваний, нередко определяющей прогноз у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение кардиоваскулярной патологии, ИЗЛ, остеопороза и саркопении должны стать интегральным компонентом ведения пациентов с САРЗ и разработки программ скрининга для проведения превентивной терапии.

Дальнейшие фундаментальные и клинические исследования должны быть сконцентрированы на решении следующих основных проблем [236, 282–285].

Причины развития аутоиммунной патологии

- Как, когда и у кого индуцируется аутоиммунный процесс?
- Каким образом аутоиммунный ответ, начинающийся в одном органе, приводит к аутоиммунному поражению других органов?

Генетическая предрасположенность

- Какие факторы определяют предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и выздоровлению?
- Почему одного больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний?

Взаимодействия генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов

- Какова роль факторов внешней среды (инфекция, ксенобиотики и др.) в развитии аутоиммунитета?
- Каким образом нарушение микробиоты связано с развитием аутоиммунных заболеваний?

Патогенетические механизмы

- Каким образом антигены системы HLA вносят вклад в развитие аутоиммунных заболеваний?
- Каким образом аутореактивные Т-клетки избегают нормальной иммунной толерантности и вызывают развитие аутоиммунитета?
- Какие компоненты иммунной системы определяет клинический фенотип каждого аутоиммунного заболевания?

Фармакотерапия

- Почему терапия эффективна у одних и неэффективна у других пациентов с одним и тем же аутоиммунным заболеванием?
- Почему лечение одних аутоиммунных заболеваний может провоцировать или ухудшать течение других аутоиммунных заболеваний?
- Можно ли вылечить аутоиммунные заболевания, если восстановить иммунную толерантность?

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science*. 2021;374(6571):1070–1075. doi: 10.1126/science.abi5200
2. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
4. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
5. Kerner G, Neehus AL, Philippot Q, Bohlen J, Rinchai D, Kerrouche N, et al. Genetic adaptation to pathogens and increased risk of inflammatory disorders in post-Neolithic Europe. *Cell Genom*. 2023;3(2):100248. doi: 10.1016/j.xgen.2022.100248
6. Hedrich CM, Tsokos GC. Bridging the gap between autoinflammation and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013;147(3):151–154. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.006
7. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol*. 2017;241(2):123–139. doi: 10.1002/path.4812
8. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716–724. doi: 10.1038/ni.3731
9. Hedrich CM. Shaping the spectrum – From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*. 2016;165:21–28. doi: 10.1016/j.clim.2016.03.002
10. Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev*. 2011;24(1):5–19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
11. Stanway JA, Isaacs JD. Tolerance-inducing medicines in autoimmunity: Rheumatology and beyond. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e565–e575. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30100-4
12. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430–437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
13. Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19(7):665–673. doi: 10.1038/s41590-018-0120-4
14. Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):283–297. doi: 10.1007/s00281-019-00733-8
15. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2013;146(1):34–45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10.005
16. Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in autoimmunity: Role in induction, regulation, and treatment. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):695–703. doi: 10.1089/jir.2011.0065
17. Chetaille Nézondet AL, Poubelle PE, Pelletier M. The evaluation of cytokines to help establish diagnosis and guide treatment of autoinflammatory and autoimmune diseases. *J Leukoc Biol*. 2020;108(2):647–657. doi: 10.1002/JLB.5MR0120-218RRR
18. Kochi Y. Genetics of autoimmune diseases: Perspectives from genome-wide association studies. *Int Immunol*. 2016;28(4):155–161. doi: 10.1093/intimm/dxw002
19. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1612–1623. doi: 10.1056/NEJMra1100030
20. Ballestar E, Sawalha AH, Lu Q. Clinical value of DNA methylation markers in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(9):514–524. doi: 10.1038/s41584-020-0470-9
21. Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic alterations of the immune system in the pathogenesis of autoimmune diseases. *PLoS Biol*. 2023;21(4):e3002084. doi: 10.1371/journal.pbio.3002084
22. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228–2233. doi: 10.1172/JCI78088
23. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–395. doi: 10.1111/joim.12395
24. Liu E, Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):307–315. doi: 10.1097/BOR.0000000000000594
25. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023 May 10:1–16. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
26. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: 10.3390/v15030782
27. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628–639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
28. van Wesemael TJ, Huizinga TWJ, Toes REM, van der Woude D. From phenotype to pathophysiology – Placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e166–e167. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00369-6
29. Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases? *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100129. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100129
30. Barturen G, Beretta L, Cervera R, Van Vollenhoven R, Alarcón-Riquelme ME. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):75–93. doi: 10.1038/nrrheum.2017.220
31. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):169–182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – Problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169–182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramm.v70i2.1310
32. Buckley CD, Chernajovsky L, Chernajovsky Y, Modis LK, O’Neill LA, Brown D, et al. Immune-mediated inflammation across disease boundaries: Breaking down research silos. *Nat Immunol*. 2021;22(11):1344–1348. doi: 10.1038/s41590-021-01044-7

33. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
34. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
35. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-740. doi: 10.1038/nrrheum.2015.147
36. Kuiper JJ, Prinz JC, Stratikos E, Kuśnierczyk P, Arakawa A, Springer S, et al.; EULAR studygroup MHC-I-opathies. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': Identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):887-896. doi: 10.1136/ard-2022-222852
37. Scrivo R, D'Angelo S, Carriero A, Castellani C, Perrotta FM, Conti F, et al. The conundrum of psoriatic arthritis: A pathogenetic and clinical pattern at the midpoint of autoinflammation and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(1):72-85. doi: 10.1007/s12016-021-08914-w
38. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: An autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):387-404. doi: 10.1038/s41584-021-00625-y
39. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
40. Shin JI, Lee KH, Joo YH, Lee JM, Jeon J, Jung HJ, et al. Inflammasomes and autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;103:102299. doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.010
41. Kahlenberg JM, Kang I. Advances in disease mechanisms and translational technologies: Clinicopathologic significance of inflammasome activation in autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):386-395. doi: 10.1002/art.41127
42. Eaton WW, Nguyen TQ, Pedersen MG, Mortensen PB, Rose NR. Comorbidity of autoimmune diseases: A visual presentation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102638. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102638
43. Rojas M, Ramírez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rodríguez-Jiménez M, Zapata E, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2022;126:102780. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102780
44. Frazzèi G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelar SE, van Schaardenburg D. Preclinical autoimmune disease: A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and type 1 diabetes. *Front Immunol*. 2022;13:899372. doi: 10.3389/fimmu.2022.899372
45. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
46. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
47. McInnes IB, Gravelle EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: Past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):680-686. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1
48. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266
49. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
50. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223-243. doi: 10.1006/clin.1997.4412
51. Thomas SL, Griffiths C, Smeeth L, Rooney C, Hall AJ. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom. *Am J Public Health*. 2010;100(11):2279-2287. doi: 10.2105/AJPH.2009.180273
52. Mitrata M, Klijs B, Hak AE, Kardaun JWP, Kunst AE. Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1321-1330. doi: 10.1093/rheumatology/keaa537
53. David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):3-12. doi: 10.1111/cei.13101
54. Zhang HG, McDermott G, Seyock T, Huang S, Dahal K, L'Yi S, et al. Identifying shared genetic architecture between rheumatoid arthritis and other conditions: A phenome-wide association study with genetic risk scores. *EBioMedicine*. 2023;92:104581. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104581
55. Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Gauckler P, Li H, et al. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):513-522. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.004
56. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2023;137:102979. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102979
57. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016;213(12):2527-2538. doi: 10.1084/jem.20161596
58. Costa F, Beltrami E, Mellone S, Sacchetti S, Boggio E, Gigliotti CL, et al. Genes and microbiota interaction in monogenic autoimmune disorders. *Biomedicines*. 2023;11(4):1127. doi: 10.3390/biomedicines11041127
59. Cepika AM, Sato Y, Liu JM, Uyeda MJ, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1679-1695. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.026
60. Xiao F, Rui K, Shi X, Wu H, Cai X, Lui KO, et al. Epigenetic regulation of B cells and its role in autoimmune pathogenesis. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(11):1215-1234. doi: 10.1038/s41423-022-00933-7
61. Zhang L, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. Clinical significance of miRNAs in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2020;109:102438. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102438
62. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: State of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4
63. Kopp W. Pathogenesis of (smoking-related) non-communicable diseases – Evidence for a common underlying pathophysiological pattern. *Front Physiol*. 2022;13:1037750. doi: 10.3389/fphys.2022.1037750
64. Ishikawa Y, Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A Narrative review. *Cells*. 2020;9(2):475. doi: 10.3390/cells9020475
65. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542-557. doi: 10.1038/s41584-018-0070-0
66. Cutolo M, Smith V, Paolino S, Gotelli E. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):265-287. doi: 10.1038/s41584-023-00944-2
67. Shaheen WA, Quraishi MN, Iqbal TH. Gut microbiome and autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(2):161-174. doi: 10.1093/cei/uxac057
68. Galgani M, Bruzzaniti S, Matarese G. Immunometabolism and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2020;67:10-17. doi: 10.1016/j.coi.2020.07.002

69. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – An overview. *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):49-64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
70. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017;31(4):213-223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
71. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607-616. doi: 10.1111/jth.15082
72. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020 Jan 23;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
73. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
74. Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells.* 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
75. de Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(3):253-262. doi: 10.1093/cei/uxac090
76. Mouat IC, Goldberg E, Horwitz MS. Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(8):402. doi: 10.1007/s00018-022-04433-9
77. Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. *J Clin Med.* 2017;6(1):12. doi: 10.3390/jcm6010012
78. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, 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
79. 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
80. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
81. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
82. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
83. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626-635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
84. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5-9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
85. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. *Semin Cancer Biol.* 2020;64:93-101. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012
86. Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(9):567-575. doi: 10.1038/s41577-022-00693-5
87. Воробьева НВ, Черняк БВ. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020;85(10):1383-1397. [Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Moscow).* 2020;85(10):1383-1397 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0320972520100061
88. Papayanopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105
89. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
90. Paget C, Doz-Deblauwe E, Winter N, Briard B. Specific NLRP3 inflammasome assembling and regulation in neutrophils: Relevance in inflammatory and infectious diseases. *Cells.* 2022;11(7):1188. doi: 10.3390/cells11071188
91. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
92. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
93. 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
94. Antiochos B, Casciola-Rosen L. Interferon and autoantigens: intersection in autoimmunity. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1165225. doi: 10.3389/fmed.2023.1165225
95. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-2202. doi: 10.1172/JCI78084
96. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Chershneva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear autoantibodies in health: autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies (Basel).* 2021;10(1):9. doi: 10.3390/antib10010009
97. Dillon CF, Weisman MH, Miller FW. Population-based estimates of humoral autoimmunity from the U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960–2014. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226516. doi: 10.1371/journal.pone.0226516
98. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):1026-1035. doi: 10.1002/art.41214
99. Rivera-Correa J, Rodriguez A. Autoantibodies during infectious diseases: Lessons from malaria applied to COVID-19 and other infections. *Front Immunol.* 2022;13:938011. doi: 10.3389/fimmu.2022.938011
100. Sakowska J, Arcimowicz Ł, Jankowiak M, Papak I, Markiewicz A, et al. Autoimmunity and cancer – Two sides of the same coin. *Front Immunol.* 2022;13:793234. doi: 10.3389/fimmu.2022.793234
101. Porsch F, Mallat Z, Binder CJ. Humoral immunity in atherosclerosis and myocardial infarction: From B cells to antibodies. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2544-2562. doi: 10.1093/cvr/cvab285
102. Meier LA, Binstadt BA. The contribution of autoantibodies to inflammatory cardiovascular pathology. *Front Immunol.* 2018;9:911. doi: 10.3389/fimmu.2018.00911
103. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(12):798-813. doi: 10.1038/s41577-021-00543-w
104. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science.* 2023;379(6639):1298-1300. doi: 10.1126/science.ade0113
105. Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103015. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103015
106. Ryabkova VA, GavriloVA NY, Poletaeva AA, Pukhalenko AI, Koshkina IA, Churilov LP, et al. Autoantibody correlation signatures in fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis/chronic

- fatigue syndrome: Association with symptom severity. *Biomedicines*. 2023;11(2):257. doi: 10.3390/biomedicines11020257
107. Malle L, Patel RS, Martin-Fernandez M, Stewart OJ, Philip-pot Q, Buta S, et al. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c⁺ B cells. *Nature*. 2023;615(7951):305-314. doi: 10.1038/s41586-023-05736-y
 108. Zhang T, Feng X, Dong J, Xu Z, Feng B, Haas KM, et al. Cardiac troponin T and autoimmunity in skeletal muscle aging. *Geroscience*. 2022;44(4):2025-2045. doi: 10.1007/s11357-022-00513-7
 109. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in primary immunodeficiency disorders: An updated review on pathogenic and clinical implications. *J Clin Med*. 2021;10(20):4729. doi: 10.3390/jcm10204729
 110. Shome M, Chung Y, Chavan R, Park JG, Qiu J, LaBaer J. Serum autoantibodyome reveals that healthy individuals share common autoantibodies. *Cell Rep*. 2022;39(9):110873. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110873
 111. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
 112. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
 113. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-338. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-338 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
 114. Volkov M, Coppola M, Huizinga R, Eftimov F, Huizinga TWJ, van der Kooi AJ, et al.; T2B Consortium. Comprehensive overview of autoantibody isotype and subclass distribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):999-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.023
 115. Fritzler MJ, Choi MY, Satoh M, Mahler M. Autoantibody discovery, assay development and adoption: Death valley, the sea of survival and beyond. *Front Immunol*. 2021;12:679613. doi: 10.3389/fimmu.2021.679613
 116. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387. doi: 10.1084/jem.20211387
 117. Scherer HU, van der Woude D, Toes REM. From risk to chronicity: Evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(7):371-383. doi: 10.1038/s41584-022-00786-4
 118. Kissel T, Toes REM, Huizinga TWJ, Wuhler M. Glycobiology of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(1):28-43. doi: 10.1038/s41584-022-00867-4
 119. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
 120. Monahan RC, van den Beukel MD, Borggreven NV, Fronczek R, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, et al. Autoantibodies against specific post-translationally modified proteins are present in patients with lupus and associate with major neuropsychiatric manifestations. *RMD Open*. 2022;8(1):e002079. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002079
 121. Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102646. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102646
 122. Konecny I, Tzartos J, Mané-Damas M, Yilmaz V, Huijbers MG, Lazaridis K, et al. IgG4 Autoantibodies in organ-specific autoimmune pathologies: Reviewing class switching, antibody-producing cells, and specific immunotherapies. *Front Immunol*. 2022;13:834342. doi: 10.3389/fimmu.2022.834342
 123. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
 124. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w
 125. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафилина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
 126. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
 127. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 128. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
 129. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776
 130. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018;40:17-35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003
 131. Alsaleh G, Richter FC, Simon AK. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):694-710. doi: 10.1038/s41584-022-00863-8
 132. Santos-Moreno P, Burgos-Angulo G, Martinez-Ceballos MA, Pizano A, Echeverri D, Bautista-Niño PK, et al. Inflammaging as a link between autoimmunity and cardiovascular disease: The case of rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001470. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001470
 133. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May 25. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7
 134. Appleton BD, Major AS. The latest in systemic lupus erythematosus-accelerated atherosclerosis: Related mechanisms inform assessment and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):211-218. doi: 10.1097/BOR.0000000000000773
 135. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: Roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;22(4):251-265. doi: 10.1038/s41577-021-00584-1
 136. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(8):522-542. doi: 10.1038/s41569-021-00668-4
 137. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6
 138. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lopalco A, Emmi G, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(5):265-274. doi: 10.1016/j.tcm.2020.04.006
 139. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакира). *Научно-*

- практическая ревматология. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
140. Ананьева ЛП. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):87-95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-87-95
 141. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
 142. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361. doi: 10.3390/jcm9103361
 143. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678.
 144. 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-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
 145. Altmann DM. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease. *Immunology*. 2018;154(2):167-168. doi: 10.1111/imm.12943
 146. Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. *World Psychiatry*. 2021;20(2):298-299. doi: 10.1002/wps.20873
 147. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
 148. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort; Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 2022;603(7902):587-598. doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
 149. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
 150. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
 151. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
 152. Sher EK, Ćosović A, Džidić-Krivić A, Farhat EK, Pinjić E, Sher F. COVID-19 a triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases. *Life Sci*. 2023;319:121531. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121531
 153. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
 154. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boynton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jul 11. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7
 155. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
 156. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469-479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
 157. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ, Ананьева ЛП, Лисицына 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
 158. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
 159. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
 160. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
 161. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883
 162. Metyas S, Chen C, Aung T, Ballester A, Cheav S. Rheumatologic manifestations of post SARS-CoV-2 infection: A case series. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(4):346-351. doi: 10.2174/1573397118666220211155716
 163. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review. *Front Immunol*. 2021;12:645013. doi: 10.3389/fimmu.2021.645013
 164. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
 165. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023 Jun 19. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0
 166. Syed U, Subramanian A, Wraith DC, Lord JM, McGee K, Ghokale K, et al. The incidence of immune mediated inflammatory diseases following COVID-19: A matched cohort study in UK primary care. *medRxiv* 2022;10.06.22280775. doi: 10.1101/2022.10.06.22280775
 167. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, 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
168. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al.; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
169. Wang X, Tang Q, Li H, Jiang H, Xu J, Bergquist R, Qin Z. Autoantibodies against type I interferons in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2023;130:147-152. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.011
170. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: From cells to organisms. *Curr Opin Immunol.* 2022;74:172-182. doi: 10.1016/j.coi.2022.01.003
171. 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
172. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, Farkh C, Daugas E, Descamps V, et al. Autoantibodies against IFN α in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: A retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. doi: 10.1038/s41598-022-15508-9
173. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
174. Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K. Autoantibodies in COVID-19: Frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102754. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102754
175. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
176. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
177. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
178. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
179. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Rep Med.* 2021;2(6):100321. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100321
180. Juanes-Velasco P, Landeira-Viñuela A, García-Vaquero ML, Lecrevisse Q, Herrero R, Ferruelo A, et al. SARS-CoV-2 infection triggers auto-immune response in ARDS. *Front Immunol.* 2022;13:732197. doi: 10.3389/fimmu.2022.732197
181. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al.; CACTUS Study Team. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-981.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
182. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982-995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
183. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P, Regitz E, et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(5):e329-e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
184. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Cross-sectional analysis reveals autoantibody signatures associated with COVID-19 severity. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28538. doi: 10.1002/jmv.28538
185. Visvabharathy L, Zhu C, Orban ZS, Yarnoff K, Palacio N, Jimenez M, et al. Autoantibody production is enhanced after mild SARS-CoV-2 infection despite vaccination in individuals with and without long COVID. *medRxiv.* 2023;2023.04.07.23288243. doi: 10.1101/2023.04.07.23288243
186. Taeschler P, Cervia C, Zurbuchen Y, Hasler S, Pou C, Tan Z, et al. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures. *Allergy.* 2022;77(8):2415-2430. doi: 10.1111/all.15302
187. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
188. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naive B cells and *de novo* autoreactivity in severe COVID-19. *Nature.* 2022;611(7934):139-147. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0
189. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):129. doi: 10.1186/s12967-022-03328-4
190. Bhadelia N, Olson A, Smith E, Riefler K, Cabrejas J, Ayuso MJ, et al. Longitudinal analysis reveals elevation then sustained higher expression of autoantibodies for six months after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2022;2022.05.04.22274681. doi: 10.1101/2022.05.04.22274681
191. Liu Y, Ebinger JE, Mostafa R, Budde P, Gajewski J, Walker B, et al. Paradoxical sex-specific patterns of autoantibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med.* 2021;19(1):524. doi: 10.1186/s12967-021-03184-8
192. Lichtenstein B, Zheng Y, Gjertson D, Ferbas KG, Rimoin AW, Yang OO, et al. Vascular and non-HLA autoantibody profiles in hospitalized patients with COVID-19. *Front Immunol.* 2023;1197326 doi: 10.3389/fimmu.2023.1197326
193. Park SH, Suh JW, Yang KS, Kim JY, Kim SB, Sohn JW, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2023;38(3):417-426. doi: 10.3904/kjim.2022.352
194. Feng A, Yang EY, Moore AR, Dhingra S, Chang SE, Yin X, et al. Autoantibodies are highly prevalent in non-SARS-CoV-2 respiratory infections and critical illness. *JCI Insight.* 2023;8(3):e163150. doi: 10.1172/jci.insight.163150
195. Seeble J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191-1198. doi: 10.1093/cid/ciab611
196. Umbrello M, Nespoli S, Pisano E, Bonino C, Muttini S. Autoantibodies in severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: Just innocent bystanders? *Int J Rheum Dis.* 2021;24(3):462-464. doi: 10.1111/1756-185X.14077
197. Moody R, Sonda S, Johnston FH, Smith KJ, Stephens N, McPherson M, et al. Antibodies against Spike protein correlate with broad autoantigen recognition 8 months post SARS-CoV-2 exposure, and anti-calprotectin autoantibodies associated with better clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:945021. doi: 10.3389/fimmu.2022.945021
198. Muri J, Cecchinato V, Cavalli A, Shanbhag AA, Matkovic M, Biggiogero M, et al. Autoantibodies against chemokines post-SARS-CoV-2 infection correlate with disease course. *Nat Immunol.* 2023;24(4):604-611. doi: 10.1038/s41590-023-01445-w

199. Wang EY, Dai Y, Rosen CE, Schmitt MM, Dong MX, Ferré EMN, et al. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. *Cell Rep Methods*. 2022;2(2):100172. doi: 10.1016/j.crmeth.2022.100172
200. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
201. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
202. Pignatelli P, Ettorre 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
203. Litvinova E, Darnige L, Kirilovskaya 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
204. Shi H, Zuo Y, Navaz S, Harbaugh A, Hoy CK, Ghandi AA, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1132-1138. doi: 10.1002/art.42094
205. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
206. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021;7(2):e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
207. Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022;35(3):101402. doi: 10.1016/j.beha.2022.101402
208. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibodies and COVID-19 thrombotic vasculopathy: One swallow does not make a summer. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1105-1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220520
209. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: Time for a reality check? *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(1):72-92. doi: 10.1055/s-0041-1728832
210. Mendel A, Fritzier MJ, St-Pierre Y, Rauch J, Bernatsky S, Vinet É. Outcomes associated with antiphospholipid antibodies in COVID-19: A prospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(1):100041. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100041
211. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, Canisius A, Sprinzel MF, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2335-2347. doi: 10.1111/jth.15455
212. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
213. Benjamin LA, Paterson RW, Moll R, Pericleous C, Brown R, Mehta PR, et al.; UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101070. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101070
214. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
215. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking clinical database and repository. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Mar 2. doi: 10.1002/art.42489
216. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2130-2135. doi: 10.1002/art.41460
217. de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, Thurlings RM, Boelens WC, Wright HL, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484
218. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, 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
219. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
220. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Bezanie A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
221. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: novel markers for the antiphospholipids syndrome. *Arthritis Rheum*. 2023. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42548>.
222. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021;2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
223. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Sesing Lenz J, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA tissues of origin by methylation profiling reveals significant cell, tissue, and organ-specific injury related to COVID-19 severity. *Med*. 2021;2(4):411-422.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.01.001
224. 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
225. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and aintoinflammation. *Trends Microbiol*. 2019;27(1):75-85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
226. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Immunol*. 2021;12:791348. doi: 10.3389/fimmu.2021.791348
227. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M, et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *J Autoimmun*. 2021;122:102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683
228. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022;7(9):e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362
229. Miedema J, Schreurs M, van der Sar-van der Brugge S, Paats M, Bakker M, et al. Antibodies against angiotensin II receptor type 1 and endothelin A receptor are associated with an unfavorable COVID-19 disease course. *Front Immunol*. 2021;12:684142. doi: 10.3389/fimmu.2021.684142
230. Briquez PS, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL, et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabn3777. doi: 10.1126/sciadv.abn3777
231. Murphy WJ, Longo DL. A possible role for anti-idiotypic antibodies in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *N Engl J Med*. 2022;386(4):394-396. doi: 10.1056/NEJMcibr2113694
232. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Baiocchi GC, et al. Autoantibodies targeting GPCRs

- and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun.* 2022;13(1):1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
233. Cabral-Marques O, Riemekasten G. Functional autoantibodies targeting G protein-coupled receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):648-656. doi: 10.1038/nrrheum.2017.134
234. Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases. *Cell.* 2020;181(1):63-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.007
235. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
236. Moingeon P. Artificial intelligence-driven drug development against autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(7):411-424. doi: 10.1016/j.tips.2023.04.005
237. 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):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
238. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
239. Насонов ЕЛ, Лила 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
240. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
241. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
242. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-B-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
243. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):522-541. [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-541 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
244. Насонов ЕЛ, Лила 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
245. Philips RL, Wang Y, Cheon H, Kanno Y, Gadina M, Sartorelli V, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell.* 2022;185(21):3857-3876. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.023
246. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
247. 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
248. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
249. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021;30(11):1705-1721. doi: 10.1177/09612033211028653
250. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
251. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
252. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion B-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
253. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):170-178. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
254. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325
255. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumberras C, et al. Case report: Resetting the humoral immune response by targeting plasma cells with daratumumab in anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. doi: 10.3389/fimmu.2021.667515
256. Orvain C, Boulch M, Bouso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):1954-1965. doi: 10.1002/art.41812
257. Zhang Z, Xu Q, Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy? *Front Immunol.* 2023;14:1126421. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126421
258. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
259. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboulit S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725

260. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28(10):2124-2132. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5
261. Pecher AC, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA*. 2023;329(24):2154-2162. doi: 10.1001/jama.2023.8753
262. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAb for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
263. Niebel D, de Vos L, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: An update on pathogenesis and future therapeutic directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(4):521-540. doi: 10.1007/s40257-023-00774-8
264. Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, Bao Z, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7
265. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8
266. Mok CC. Targeted small molecules for systemic lupus erythematosus: Drugs in the pipeline. *Drugs*. 2023;83(6):479-496. doi: 10.1007/s40265-023-01856-x
267. Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:607725. doi: 10.3389/fmed.2020.607725
268. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z
269. Nikolopoulos D, Parodis I. Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: Implications for tyrosine kinase 2 inhibition. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1217147. doi: 10.3389/fmed.2023.1217147
270. Crepeau RL, Ford ML. Challenges and opportunities in targeting the CD28/CTLA-4 pathway in transplantation and autoimmunity. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):1001-1012. doi: 10.1080/14712598.2017.1333595
271. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang SP, et al. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):63-73. doi: 10.1002/art.38895
272. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):3077-3087. doi: 10.1002/art.27601
273. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: A randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):55-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211751
274. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a phase II investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):125-136. doi: 10.1002/art.41055
275. Chung L, Spino C, McLain R, Johnson SR, Denton CP, Molitor JA, et al. Safety and efficacy of abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (ASSET): Open-label extension of a phase 2, double-blind randomised trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):e743-e753. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30237-x
276. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1376-1379. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204164
277. de Wolff L, van Nimwegen JF, Mossel E, van Zuiden GS, Stel AJ, Majoor KI, et al. Long-term abatacept treatment for 48 weeks in patients with primary Sjögren's syndrome: The open-label extension phase of the ASAP-III trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151955. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151955
278. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
279. Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player and therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(1):31-36. doi: 10.1097/BOR.0000000000000914
280. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, Garcia S, Pego-Reigosa JM. Blocking IL-17: A promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7100. doi: 10.3390/ijms21197100
281. Akiyama S, Sakuraba A. Distinct roles of interleukin-17 and T helper 17 cells among autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100104. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100104.
282. Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE, et al. Unmet need in rheumatology: Reports from the Advances in Targeted Therapies Meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):594-598. doi: 10.1136/ard-2022-223528
283. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339-343. [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-343 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343
284. Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: Current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):305-314. doi: 10.1080/1744666X.2023.2172404
285. Felten R, Mertz P, Sebbag E, Scherlinger M, Arnaud L. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103612. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103612

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

Диссертационный совет и его место в истории Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой

И.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов

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: Насонов Евгений Львович,
nasonov@iramn.ru
Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@iramn.ru

Поступила 23.05.2023
Принята 01.07.2023

Для цитирования: Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Диссертационный совет и его место в истории Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):421–429.

DISSERTATION COUNCIL AND ITS PLACE IN THE HISTORY OF THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY

Irina S. Dydykina, Evgeny L. Nasonov

For citation: Dydykina IS, Nasonov EL. Dissertation Council and its place in the history of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):421–429 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-421-429

История Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (далее — Институт) неразрывно связана с историей диссертационного совета, появлению которого предшествовал огромный «подготовительный» этап длиной в целых двадцать лет. В течение этого периода ведущие сотрудники Института, стоявшие у истоков его создания, «столпы ревматологии», вынуждены были защищать свои докторские и кандидатские диссертации в диссертационных советах России по специальности «внутренние болезни».

Расширение сферы интересов ревматологов, углубленное изучение этиологии и патогенеза «коллагенозов», заболеваний опорно-двигательного аппарата, общности и различий клинических проявлений системных заболеваний соединительной ткани, внедрение новых методов диагностики и лечения способствовали совершенствованию ревматологии и выделению ее в отдельную новую медицинскую специальность.

На базе кардиоревматологических диспансеров и многопрофильных стационаров страны были организованы ревматологические центры, отделения, а в поликлиниках — ревматологические кабинеты. Впервые созданная единая ревматологическая служба нуждалась в подготовке высокопрофессиональных научно-педагогических кадров для осуществления клинической и научной работы в Москве, других городах и регионах России, республиках СССР. Нужны были специалисты для внедрения достижений науки в практику, оказания помощи больным с патологией опорно-двигательного аппарата и системными заболеваниями соединительной ткани.

Перелистывая страницы истории Института, а буквально — пожелтевшие страницы отчетов, планов работы, докладов, справок

и приказов, поражаешься тому, как много было сделано в эти годы силами сравнительно небольшого крепко сплоченного научного коллектива, объединенного общей идеей создания и совершенствования ревматологии, предупреждения ревматических заболеваний. Имя каждого ученого этой плеяды широко известно как в нашей стране, так и за рубежом и внесено в золотой фонд медицинской науки. Научные исследования этого периода положили начало изучению эпидемиологии и распространенности ревматических заболеваний в Российской Федерации и республиках СССР, этиопатогенеза, генетики, иммунологии, дифференциальной диагностики, профилактики и методов лечения ревматизма, остеоартроза, системных заболеваний соединительной ткани (коллагенозов), васкулитов, микроциркуляции и воспаления, подагры, спондилоартритов, реактивных артритов и многого другого. Исследования проводились на самом высоком уровне, с использованием новейшего на тот период времени оборудования (электронной микроскопии, иммунологии, лучевой и ультразвуковой диагностики), с привлечением к сотрудничеству ведущих специалистов других исследовательских институтов страны. Научные открытия и достижения российских (советских) ученых, таких как академик А.И. Нестеров, академик В.А. Насонова, профессора М.Г. Астапенко, Н.Г. Гусева, А.И. Сперанский, Я.А. Сигидин, Э.Р. Агабабова, М.М. Иванова, З.С. Алекберова и многих других, во многом предопределили развитие ревматологии не только в России, но и в мире. Заслуженно высокую оценку российские (советские) ученые получили за вклад в изучение системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД).

Институт, созданный в 1958 году, зарекомендовал себя как ведущее научное учреждение страны и мира. Первым директором Института был назначен академик А.И. Нестеров, затем более тридцати лет (1970–2001 гг.) Институт возглавляла академик В.А. Насонова. Представляется очень символичным (в контексте «нового тысячелетия»), что в 2001 г. груз ответственности за судьбу Института был возложен на плечи академика Е.Л. Насонова. Появились новые направления исследований и новые имена ученых: профессора С.К. Соловьев, В.И. Васильев, Л.П. Ананьева, В.Г. Барскова, Т.М. Решетняк, Ш. Эрдес, доктора медицинских наук Д.Е. Каратеев, А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Т.В. Коротаева, Т.А. Лисицына и др. С 2019 г. и по настоящее время директором Института является член-корреспондент РАН А.М. Лиля.

В конце 60-х – начале 70-х годов прошлого века необходимость создания диссертационного совета на базе Института ни у кого не вызвала сомнений. По ходатайству руководства Института и партийной организации, при поддержке Академии медицинских наук СССР, в соответствии с решением президиума ВАК СССР (протокол № 27) и приказом председателя ВАК при Совете Министров СССР № 1624-в **24 сентября 1976 г.** на базе Института ревматизма АМН СССР был утвержден Специализированный (в дальнейшем – диссертационный) совет. Совету было разрешено принимать к защите диссертации на соискание степени кандидата наук и ходатайствовать перед ВАК о присуждении степени доктора наук по медицинским наукам и специальности ревматология. Приказ подписал Председатель Высшей аттестационной комиссии при Совете Министров СССР (1974–1987) выдающийся советский и российский учёный, педагог, первый ректор Московского инженерно-физического института Виктор Григорьевич Кириллов-Угрюмов.

В первый состав диссертационного совета вошли 16 выдающихся ученых – не только ревматологов, но и терапевтов, педиатров, биологов, морфологов. В состав совета были включены профессора Алекберова Земфира Судуллаевна, Анохин Василий Нефедович, Астапенко Маргарита Георгиевна, Беневоленская Лидия Ивановна, Бобылев Валентин Яковлевич, Грицман Наталья Николаевна, Долгополова Александра Васильевна, академик Исаева Людмила Александровна, Сигидин Яков Александрович, Сура Владимир Владимирович. Поверенный Александр Михайлович, д.б.н. Кайнова Августа Сергеевна, д.м.н. Максимова Елена Николаевна. Председателем диссертационного совета была назначена д.м.н., член-корр. АМН СССР, профессор Насонова Валентина Александровна, а ее заместителем – д.м.н. Агабабова Эльза Романовна. Обязанности ученого секретаря были возложены на к.м.н. Шепет Марию Ананьевну.

Следует отметить, что руководство Института уделяло особое внимание работе диссертационного совета. В этот период были заложены традиции и правила работы: так, например, предзащита (апробация, первичная экспертиза) докторских и кандидатских диссертаций, выполненных в Институте, проводилась и продолжает проводиться на заседании ученого совета Института, с участием в обсуждении всех научных сотрудников. Диссертации, выполненные в других учреждениях, обсуждались на клинических конференциях с привлечением специалистов из других отделов и лабораторий Института ревматологии. На этапе планирования все работы проходили рецензирование

в проблемной комиссии Института, темы докторских диссертаций и ход их выполнения обсуждались там же. Деятельность диссертационного совета отличает открытость информации, ответственность за принимаемые решения, заинтересованность в судьбах соискателей и диссертантов, высокая требовательность при оценке диссертационных исследований и доброжелательность к авторам, которые сохраняются у членов совета и в настоящее время. Всех членов диссертационного совета объединяли и объединяют любовь и служение ревматологии, Институту. Особое внимание уделялось и уделяется работам, выполняемым на стыке двух специальностей. Внимательно читая отчеты тех лет, мы отметили для себя очень много интересных утверждений: например, «имеется принципиальное отличие между научной новизной темы диссертации и научной новизной полученных результатов». Данное положение актуально и в наши дни.

В первые годы работы совета на основе Положения ВАК СССР было создано пособие для соискателей, содержащее все необходимые сведения по оформлению документов, диссертации и автореферата. С пособием можно было ознакомиться в библиотеке Института ревматологии АМН СССР. В настоящее время, продолжая традицию по работе с соискателями и аспирантами, подготовлены и размещены на сайте Института основные документы ВАК, ГОСТы по оформлению рукописи диссертации и автореферата, требования к соискателям степени кандидата и доктора наук по специальности «ревматология», по подготовке и представлению документов в диссертационный совет. К защите не принимались и не принимаются диссертации, результаты которых не внедрены хотя бы по месту выполнения работы.

Одними из первых защитивших кандидатскую диссертацию в совете на базе Института были В.А. Мякоткин («Клинико-генетические аспекты семейного ревматизма», 12.09.1977), В.А. Питенов («Изучение некоторых факторов противовирусного иммунитета при СКВ», 25.11.1977) и Р.М. Балабанова («Поражение сосудов в клинике системной склеродермии по данным трансапиплярного обмена и реологических свойств крови», 16.12.1977).

В 1978 г. в диссертационный совет на защиту поступила 21 диссертация, из которых 10 (1 докторская и 9 кандидатских) были успешно защищены (табл. 1). На защиту были направлены диссертации из 13 организаций страны: Института ревматизма АМН СССР, Иркутского медицинского института, Ярославского медицинского института, Городской Донецкой клинической больницы, 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Пирогова (МОЛГМИ) и 1-го МОЛГМИ, Северо-Осетинского медицинского института, Белорусского научно-исследовательского института экспертизы и трудоспособности, Самаркандского медицинского института, Одесского медицинского института, Донецкого медицинского института, Ленинградского государственного института усовершенствования врачей (ГИДУВ). В ходе предварительной экспертизы одна докторская диссертация (доцент Бацевич – Одесский медицинский институт) была снята с рассмотрения с обоснованием причин. По целому ряду кандидатских диссертаций были даны рекомендации по дополнительному анализу. Фамилии и названия тем диссертаций, защищенных в первые годы работы диссертационного совета, представляют огромный интерес. Большинство из этих людей положили начало развитию новых научных направлений в ревматологии,

Таблица 1. Фамилии диссертантов и названия диссертаций, защищенных в 1978 г.

№ п/п	Дата защиты	Ф.И.О. диссертанта	Название диссертации
1	17.02.1978	Мирахмедова А.К. (Самарканд) к.м.н.	Антиглобулиновый фактор – пепсиновый агглютинатор при воспалительных ревматических заболеваниях (клинико-диагностическое значение)
2		Фризен Б.Н. (Ярославль) к.м.н.	Диагностика функциональных нарушений пищевода при некоторых диффузных заболеваниях соединительной ткани (ССД, РА, СКВ)
3	19.05.1978	Баранова Э.Я. (Ярославль) к.м.н.	Клиническое течение ревматоидного артрита и метаболизм коллагена (по данным оксипролина крови и мочи)
4		Кустов В.И. (Ярославль) к.м.н.	Когортный метод исследования эпидемиологии ревматизма
5	16.06.1978	Красновский Б.Е. (Москва, 2-й МОЛГМИ) к.м.н.	Циркулирующие аутоантитела и иммунные комплексы в тканях у больных ревматоидным артритом
6	15.09.1978	Шостак Н.А. (Москва, 2-й МОЛГМИ) к.м.н.	Иммунологические показатели при ревматизме и их динамика в процессе антиревматической терапии
7		Полтырев А.С. (Ярославль) к.м.н.	Диагностика микроциркуляторных нарушений у больных системной красной волчанкой и пути их коррекции
8	20.10.1978	Гариб Ф.Ю. (Самарканд) д.м.н.	T- и B-системы иммунитета при ревматизме: новый подход к проблемам пато- и саногенеза (клинико-иммунологические аспекты)
9	17.11.1978	Муравьев Ю.В. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Эффективность применения и некоторые механизмы действия гепарина при ревматоидном артрите
10	15.12.1978	Ананьева Л.П. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Изучение клеточного иммунного ответа на мембранные и цитоплазматические антигены стрептококка группы А у больных ревматизмом

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; МОЛГМИ – Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Пирогова

впоследствии возглавили эти направления, стали докторами наук, организовали и возглавили ревматологическую службу в регионах страны.

Из названий диссертационных исследований очевидно, что в эти годы было продолжено изучение патогенеза ревматизма, в частности роли T- и B-систем иммунитета, клеточного иммунного ответа на мембранные и цитоплазматические антигены стрептококка группы А; проведены исследования по разработке диагностических иммунологических показателей, а также методов исследования эпидемиологии этого заболевания. Кроме того, были представлены оригинальные работы, посвященные изучению клинико-иммунологических и клинико-биохимических методов исследования ревматоидного артрита, оценке эффективности применения новых средств лечения заболевания. Следует отметить, что по кандидатской

диссертации В.И. Кустова Министерством здравоохранения РСФСР были изданы методические рекомендации «Когортный метод изучения эпидемиологии ревматизма», которые были рекомендованы для изучения факторов риска первичной заболеваемости, вычисления показателей динамики заболевания, количественной оценки экспозиции неблагоприятных факторов, элиминации возраста как одного из важнейших эпидемиологических факторов. Внедрение по диссертациям А.С. Полтырева и Н.А. Шостак было включено в республиканский план внедрений научных достижений 1978–1979 гг.

В 1979 году число соискателей, успешно защитивших кандидатские диссертации, составило 15 человек, докторские – 3 человека (табл. 2). Из 19 работ, поступивших в совет на защиту, одна докторская диссертация была отклонена на этапе предварительной экспертизы.

Таблица 2. Фамилии диссертантов и названия диссертаций, защищенных в 1979 г.

№ п/п	Дата защиты	Ф.И.О.	Название диссертации
1	19.01.1979	Бойчук В.В. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Антитела к ДНК у больных ревматическими заболеваниями
2		Кереселидзе Г.Д. (Тбилиси) к.м.н.	Изучение истинных аллергических антител у больных ревматизмом
3	16.02.1979	Синяченко О.В. (Донецк) к.м.н.	Эффективность применения интерферона в комплексном лечении СКВ
4	16.03.1979	Никольская Н.В. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Клиника, диагностика и патогенетические особенности ревматоидного артрита с доброкачественным течением
5		Болотин Е.В. (Москва, 1-й МОЛГМИ) к.м.н.	Клинико-рентгенологические корреляции у больных ревматоидным артритом
6	20.04.1979	Ицкович А.И. (Красноярск) д.м.н.	Состояние системы транспорта кислорода у детей, больных ревматизмом

№ п/п	Дата защиты	Ф.И.О.	Название диссертации
7	14.06.1979	Александрова Н.И. (Ленинград) д.м.н.	Ревматизм в подростковом и юношеском возрасте (клиника, течение, исходы, вопросы организации кардио-ревматологической помощи)
8		Шох Б.П. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) д.м.н.	Физическая работоспособность детей в восстановительный период ревматизма и основы их санаторной реабилитации
9	5.06.1979	Аксаментов Г.В. (Иркутск) к.м.н.	Причины неэффективности бицилино-профилактики рецидивов ревматизма.
10		Мазнева Л.М. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Клиническое изучение ранней стадии системной склеродермии в сопоставлении с данными биопсии кожи и синовиальной оболочки
11	21.09.1979	Алексеев В.И. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Состояние микроциркуляции при системных аллергических васкулитах
12		Мотовилов А.А. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Изучение кардиальных антител различных типов иммунофлюоресцентным методом при ревмокардите
13	23.11.1979 (сессия)	Тан Сик Хак (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Циркулирующие антитела к водорастворимым антигенам цитоплазмы стрептококка группы А при ревматизме
14		Алиханов Б.А. (Москва, ММСИ) к.м.н.	Функциональная активность лимфоцитов в генезе и клинике ревматоидного артрита
15		Петрович Э.И. (Минск) к.м.н.	Цитоплазматическое исследование лимфоцитов крови при ревматоидном артрите и системной красной волчанке
16	21.12.1979	Михайлов Е.Е. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Семейный ревматоидный артрит (клинико-генетическое исследование)
17		Курова Т.С. (Загорск) к.м.н.	Клинико-иммунологическая характеристика начальных проявлений ревматизма
18		Цветкова Е.С. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Объективные методы изучения и сравнительная эффективность современных нестероидных препаратов при ревматоидном артрите

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; МОЛГМИ – Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Пирогова, ММСИ – Московский медицинский стоматологический институт

География учреждений, направивших своих диссертантов на защиту, расширилась. Были представлены работы не только из Института ревматизма АМН СССР, 1-го и 2-го МОЛГМИ, но и из Иркутского, Красноярского, Ярославского, Минского, Донецкого медицинских институтов, Ленинградского ГИДУВ. Учитывая большое число принятых к защите диссертаций, впервые была применена практика проведения сессий: 3 защиты в один день или два дня работы по 2 защиты в каждый день работы диссертационного совета.

По мере увеличения числа работ, представляемых к защите, повысилась требовательность к выбору оппонентов, ведущей организации, оформлению отзывов и заключений на диссертации. Появилась практика возврата некачественно или формально подготовленных отзывов. Стали привлекаться и назначаться в качестве оппонентов сотрудники других медицинских учреждений, компетентных в вопросах ревматологии. Повысилась требовательность к подготовке аспирантов, экзаменам кандидатского минимума по специальности «ревматология», предъявлялись особые требования к назначению научных руководителей, научных направлений, развитие которых считалось первостепенно важным. Роль и авторитет академика В.А. Насоновой в этот период трудно переоценить. Она была в гуще событий, ей все было интересно. И самой главной оценкой сотрудника были его активность и вклад в общее дело, желание и способность к изучению нового

и представление результатов. Научная и клиническая работа – прежде всего! Валентина Александровна очень быстро теряла интерес к людям, которые «не горели» на работе. Она постоянно повторяла: «Какое счастье заниматься любимым делом и получать еще за это деньги».

В 1980 г. на рассмотрении в совете было 20 работ, защищено 14 диссертаций, в том числе 2 докторские (табл. 3). На этапе предварительной экспертизы диссертаций в совете было рекомендовано внести исправления в 8 кандидатских диссертаций, одна диссертация была снята с рассмотрения (Попович Г.А., Тернополь; работа посвящена оценке эффективности этапного лечения ревматоидного артрита), что свидетельствует о высокой требовательности к работам, рассматриваемым в совете. Из 12 кандидатских диссертаций 7 были посвящены совершенствованию терапии ревматоидного артрита (РА), болезни Бехтерева и СКВ: оценке эффективности цитостатической и иммуностимулирующей терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), влиянию этих препаратов на гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Был усовершенствован метод лечения ревматоидного артрита отечественным препаратом золота – кризанолом, модифицирована система оценки эффективности противоревматических препаратов, предложены лабораторные тесты оценки активности ревматоидного процесса. Все это позволило улучшить результаты длительной терапии ревматических

Таблица 3. Фамилии диссертантов и названия диссертаций, защищенных в 1980 г.

№ п/п	Дата защиты	Ф.И.О.	Название диссертации
1	18.01.1980	Бунчук Н.В. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Применение иммуномодулятора левамизола в комплексной терапии ревматоидного артрита
2		Чумакова М.И. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Экспериментально-клиническое изучение механизмов действия левамизола
3	15.02.1980	Юрьев В.В. д.м.н.	Диагноз и прогноз ревматизма у детей
4	31.03.1980	Ким Дшин Ги (КНДР) к.м.н.	Особенности клиники и течения подагры
5		Веркадина Т.К. (Иркутск) к.м.н.	Значение стрептококковой инфекции и некоторых генетических факторов в возникновении семейного ревматизма
6	18.04.1980	Асин Б.А. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Ортопедическое лечение деструктивных поражений коленного сустава у больных ревматоидным артритом
7		Саваровский А.И. к.м.н.	Рентгенодиагностика поражений пищевода при системной склеродермии
8	16.05.1980	Асеева Э.Д. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Длительное лечение больных ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева в условиях ревматологического кабинета и оценка его эффективности.
9		Берестень Г.И. к.м.н.	Модифицированный метод лечения больных ревматоидным артритом с контролем ауремии
10	19.09.1980	Митькин А.Ф. (Оренбург) д.м.н.	Фармакокинетический аспект механизмов лечебного действия ацетилсалициловой кислоты при возвратном ревмакардите
11	28.11.1980 (сессия)	Бурдейный А.П. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Методы оценки и эффективность современных противовоспалительных и иммуностимулирующих препаратов при болезни Бехтерева
12		Абдурахминов Б. к.м.н.	Клиническое значение определения нуклеиновых кислот плазмы крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите
13		Соловьев С.К. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Влияние цитотоксических иммунодепрессантов на клинико-иммунологические и микроциркуляторные нарушения у больных волчаночным нефритом
14		Васильев В.И. (Москва, Институт ревматизма АМН СССР) к.м.н.	Клинико-иммунологические нарушения при болезни Шегрена

заболеваний, уменьшить число осложнений медикаментозной терапии, в том числе в амбулаторных условиях. Впервые были представлены результаты исследований по особенностям клинической картины и течению болезни Шегрена. Впоследствии изучение болезни и синдрома Шегрена под руководством В.И. Васильева стало самостоятельным научным направлением, в котором был сделан целый ряд междисциплинарных открытий мирового уровня, подготовлены высококвалифицированные специалисты ревматологи со знанием офтальмологии, стоматологии, эндокринологии, кардиологии, онкологии. Была усовершенствована рентгенологическая диагностика органических поражений при системной склеродермии. Изучены особенности семейного ревматизма, влияние генетических и средовых факторов. По диссертациям, защищенным в 1980 г., было получено 3 авторских свидетельства, 6 рационализаторских предложений, выпущено 4 методических рекомендаций, утвержденных республиканскими министерствами здравоохранения и МЗ СССР. По докторской диссертации Б.Х. Хабижанова (Алма-Аты) было рекомендовано оформление результатов работы в виде монографии. Диссертационный совет принял на рассмотрение кандидатские диссертации из Алма-Атинского, Самаркандского, Тернопольского, Новосибирского, Свердловского медицинских институтов, от врача из Южно-Сахалинской областной больницы, докторские

диссертации из Института педиатрии (Алма-Ата) и Института охраны материнства и детства (Баку), большинство из которых были успешно защищены.

Подготовка научных кадров для республик и отдаленных от Москвы регионов осуществлялась как через аспирантуру (в т. ч. заочную), так и через соискательство. Диссертационные исследования иногородних соискателей выполнялись под руководством ведущих ученых Института ревматологии. Только за период с 1982 по 1986 г. соискателями из Азербайджана было подготовлено и защищено 7 диссертаций, в том числе одна – на соискание степени доктора медицинских наук (Талыбов Ф.Ю. «Варианты клинического течения и оценка дифференцированной терапии плече-лопаточного периартрита»; научный руководитель – профессор Э.Р. Агабабова). Кандидатские диссертации успешно защитили Канбаров Г.М. («Влияние некоторых антиревматических препаратов на функциональное состояние миокарда у больных ревматизмом и ревматоидным артритом»; научный руководитель – профессор Я.А. Сигидин), Асадов А.Г. («Физическая работоспособность больных ревмокардитом»; научные руководители – профессор Н.Г. Гусева, д.м.н. Сысоев В.Ф.), Мусаев С.К. («Клинико-иммунологические особенности системной склеродермии»; научный руководитель – д.м.н. А.И. Сперанский), Гусейнов Н.И., Керимова С.С., Абасов Э.Ш. Впоследствии благодаря этим ученым была

создана ревматологическая школа Азербайджана, долгие годы поддерживаются добрые дружеские связи и взаимодействие.

Согласно первому общему отчету диссертационного совета за пятилетний период работы (1976–1983 гг.) по состоянию дел на 13 апреля 1983 г., состав совета к этому времени увеличился до 18 человек, из которых специальность «ревматология» представляли 12 докторов медицинских наук, «биологическая химия» – 2 доктора наук, «педиатрия» – 2 доктора наук, «патологическая анатомия» – 1 доктор наук. Четыре члена совета были сотрудниками других организаций. Ученым секретарем совета в 1981 г., вскоре после защиты кандидатской диссертации, был назначен кандидат медицинских наук А.А. Мотовилов, который проработал в составе совета до 1995 г. Инициатива назначения А.А. Мотовилова принадлежала В.А. Насоновой. Она была глубоко убеждена, что в должности ученого секретаря Института и в должности секретаря диссертационного совета должны работать молодые, инициативные, ответственные и преданные Институту люди. Они должны быть одновременно чуткими и доброжелательными, но при этом требовательными и бескомпромиссными. Именно благодаря А.А. Мотовилову, сведениям, сохранившимся в личных делах соискателей, в подробных отчетах и приказах, нам удалось восстановить историю диссертационного совета и представить малую часть всего того, что происходило на протяжении более 40 лет. История диссертационного совета – это прежде всего история человеческих судеб, научных достижений и открытий, признания научным сообществом вклада ревматологов в развитие медицинской науки.

В течение первых лет работы (1977–1982 гг.) в совете было защищено 77 диссертаций, в том числе 10 на соискание степени доктора медицинских наук и 67 – на соискание степени кандидата медицинских наук. Темы всех диссертационных исследований соответствовали выполнению отраслевой долгосрочной научной программы «Научные основы борьбы с ревматическими заболеваниями». К этому времени «наблюдается постепенное «выравнивание» тематики кандидатских работ в сторону более сбалансированного изучения целого ряда ревматических заболеваний. Однако тематика докторских диссертаций все еще несколько односторонне ориентирована по ревматизму».

За этот период по материалам диссертаций было подготовлено и издано соответствующими министерствами 22 методические рекомендации, получено 8 авторских свидетельств, 51 удостоверение на рационализаторские предложения. Особый интерес, на наш взгляд, представляют «предложения для повышения эффективности работы по внедрению результатов», подготовленные 13.06.1985 ученым секретарем диссертационного совета к.м.н. А.А. Мотовиловым, которые отражают стремление исключить формализм в работе.

«1. Изменить порядок планирования методических рекомендаций как обязательной формы внедрения по диссертационным работам: далеко не всякий даже ценный результат диссертационной работы может быть широко применен в практической работе, и издание методических рекомендаций, нужных только для защиты диссертации, создает большую и ненужную перегрузку как типографий, так и учреждений здравоохранения.

2. Поручить спецсоветам через 8–10 мес. после защиты получать сведения о применении разработанных

диссертантом методов (диагностики, лечения, исследований и т. д.), особенно в том учреждении, где эти методы были разработаны. Считать этот дополнительный документ обязательным для выдачи дипломов ВАКом.

3. Рекомендовать такую форму внедрения, как лекции по практическим аспектам диссертационных работ для врачей соответствующих специальностей, в т. ч. через местные Институты и Факультеты усовершенствования врачей.

4. Использовать экспозиции по материалам диссертаций на республиканских ВДНХ и в республиканских и областных медицинских библиотеках».

Эти предложения, по-видимому, были одобрены, потому что впоследствии и в настоящее время соискатели и аспиранты, представляя справки о внедрении, как правило, указывают, что «Основные результаты работы внедрены в работу клиники (учреждения, где выполнялась диссертация), используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов». Нам представляется, что следовало бы «вернуться» и обсудить более подробно второй пункт предложений, поскольку его актуальность не утрачена и в наши дни.

Важным и знаменательным фактом в истории ревматологии нашей страны и диссертационного совета Института является создание целого ряда диссертационных советов, которым было разрешено принимать к защите диссертации по специальности «ревматология». По инициативе В.А. Насоновой для реализации общегосударственных планов научно-исследовательской работы по проблеме ревматических заболеваний были созданы диссертационные советы по специальности «ревматология» в Научно-исследовательском институте экспериментальной и клинической медицины Министерства здравоохранения Литовской ССР (05.03.1980), Ярославском медицинском институте Министерства здравоохранения РСФСР (05.08.1981), Минском медицинском институте Белорусской ССР (23.04.1981), Волгоградском медицинском институте (08.01.1986), Киевском медицинском институте Украинской ССР (дата?). Для координации усилий и достижения положительных научных результатов к 1982 году была достигнута договоренность между руководством Института, председателем диссертационного совета В.А. Насоновой и руководителями учреждений (председателями созданных диссертационных советов) о совместной деятельности. Появилась практика предоставления копий годовых отчетов диссертационных советов в Институт для анализа и координации усилий «Проблемной комиссией АМН СССР – Ревматология». Благодаря сохранившимся отчетам, нам известно, что уже к 1982 г. в этих советах было защищено 18 диссертаций, в том числе 1 докторская и 17 кандидатских. Это позволило решить вопрос о подготовке научно-педагогических кадров, который стоял очень остро.

При обосновании необходимости продления работы диссертационного совета при Научно-исследовательском институте ревматизма АМН СССР на следующий срок в объяснительной записке к отчету, составленной в 1985 г., говорится, что 85% диссертаций по ревматологии представляются в НИИ ревматизма АМН СССР. «По существу выполняемых диссертаций они находятся в соответствии с долгосрочной целевой научной программой «Научные основы борьбы с ревматическими заболеваниями». Согласно программе, основными целями исследований являются:

«1. Уточнение этиологии наиболее распространенных ревматических заболеваний, определение роли выявленных этиологических факторов в хронизации этих болезней, в межклеточных взаимодействиях (бактерия – вирус – соматическая клетка), в персистенции стрептококка в организме и его участия в формировании патогенетического процесса; выяснение основных структурно-функциональных особенностей соединительной ткани при ревматических заболеваниях и механизмов развития воспалительного процесса, особенностей иммунологических нарушений, их роли в развитии иммунного хронического воспаления; создание теоретических предпосылок для выделения факторов риска и предрасположения к развитию ревматических заболеваний.

2. Создание теоретических предпосылок для разработки методов ранней диагностики основных форм ревматических заболеваний и объективных методов оценки функционального состояния важнейших органов и систем как объективных критериев трудоспособности и прогнозирования течения и исходов этих болезней.

3. Совершенствование и разработка новых методов комплексного, патогенетически обоснованного лечения основных форм ревматических заболеваний, разработка методов медицинской реабилитации больных ревматоидным артритом и близкими хроническими заболеваниями с использованием консервативных, оперативных, физических методов; совершенствование методов массового обследования населения и изыскание новых наиболее действенных мер профилактики и лечения; создание научно обоснованных предпосылок для снижения временной нетрудоспособности и стабилизации ранней инвалидности».

К этому периоду времени соисполнителями по проблеме «Ревматология» было 85 медицинских и научно-исследовательских институтов МЗ СССР, АМН СССР, МЗ Союзных республик. Проблемная комиссия «Ревматология» контролировала планирование тем докторских диссертаций в учреждениях. С сотрудниками и руководством Института согласовывались цели, задачи исследований, промежуточные отчеты о ходе выполнения диссертационных работ. «Необходимость дальнейшего совершенствования аттестации научных кадров и возрастающее количество работ по ревматологии...», как говорится в документе, позволяют Институту «ходатайствовать о переутверждении специализированного совета по защите докторских диссертаций при НИИ ревматизма АМН СССР на новый, 5-летний, срок полномочий». Ходатайство было поддержано, срок полномочий совета продлен еще на 5 лет.

За первые 10 лет напряженной работы совета было направлено к защите 257 диссертаций, успешно защищено 28 докторских и 124 кандидатских диссертации, в том числе 84 – через аспирантуру. Из других учреждений страны, республик СССР было представлено к защите 78 диссертаций, авторы которых впоследствии приняли активное участие в создании ревматологической службы России, стран СНГ под руководством Института ревматологии.

Использование результатов диссертационных работ подтверждено актами о внедрении в 135 учреждениях практического здравоохранения (больницы, поликлиники, диспансеры, санатории), 66 научно-исследовательских институтах, 29 вузах и Институтах усовершенствования врачей, в том числе в 5 институтах за рубежом. Нельзя не отметить, что материалы многих диссертационных работ были

представлены и обсуждены на X Европейском конгрессе ревматологов (Москва, 1983), в котором участвовало более 2500 делегатов, из них 2000 иностранных. К этому времени появилась новая форма работы в Институте ревматологии: прием специалистов (в том числе зарубежных) на рабочие места для «освоения методик, разработанных и внедренных диссертантами», что способствовало освоению новейших достижений ревматологии в реальных условиях, тесному знакомству с работой Института. Был поставлен вопрос о необходимости создания единой методики оценки экономического эффекта от внедрения результатов диссертационных работ.

В начале 90-х годов прошлого века по разрешению ВАК СССР диссертационный совет Института инициировал рассмотрение целого ряда диссертаций, выполненных на стыке двух специальностей. При рассмотрении этих работ с правом совещательного голоса были приглашены более 40 докторов медицинских наук по специальностям «Биологическая химия», «Курортология и физиотерапия», «Аллергология и иммунология», «Гематология и переливание крови», «Патологическая анатомия», «Акушерство и гинекология», «Эндокринология», «Травматология и ортопедия», «Кожные и венерические заболевания». Все это способствовало укреплению связей между институтами и междисциплинарному взаимодействию.

В этот период была продолжена подготовка кадров не только для Института ревматологии, но и для других учреждений. На рассмотрение и защиту поступали диссертации из Института иммунологии АМН СССР, Института трансплантологии и искусственных органов (Москва), Саратовского НИИ травматологии и ортопедии, 4-го Главного Управления МЗ СССР; из Азербайджана, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Молдавии, Литвы, Украины; Северо-Осетинского, Махачкалинского, Волгоградского, Ивановского, Ленинградского, Новосибирского, Саратовского, Актыбинского, Иркутского медицинских институтов, от врачей гг. Евпатории, Ялты, Пятигорска, Ангарска, Южно-Сахалинска и др.

В начале 1986 г. В.А. Насонова, проповедуя принципы демократии, учитывая большую личную научную, консультативную и административную занятость, востребованность и активную деятельность в работе Академии медицинских наук, Министерства здравоохранения СССР, Правительства страны, Верховного совета СССР, международных и общесоюзных научных форумов, предложила обсудить вопрос о перераспределении обязанностей в диссертационном совете, расширении состава совета и включении в него новых членов из числа выдающихся ученых-ревматологов России.

25 июня 1986 г. предложение и ходатайство Института было поддержано Президиумом Академии медицинских наук (приказ № 271), и специализированный совет был переутвержден на новый срок в новом составе. Окончательное решение было принято 27 марта 1987 г. (приказ ВАК СССР № 275). После завершения процедуры рассмотрения кандидатур состав диссертационного совета был утвержден, и диссертационный совет возглавила профессор **Агабабова Эльза Романовна**, которая проработала в составе совета до 2005 г., в общей сложности – около 30 лет, в том числе в качестве председателя диссертационного совета – 17 лет. За этот 17-летний период было проведено более 250 заседаний диссертационного совета, защищено 67 докторских и 204 кандидатских диссертации. Следует

отметить, что этот период работы Э.Р. Агабабовой совпал с перестройкой в стране, разрушением единого государства и связей между Институтами, созданием нового социального устройства общества, ограничением финансирования науки, навязыванием сомнительных ценностей, падением интереса к получению высшего образования. Эльза Романовна, будучи равнодушным человеком, имела четкие представления о добре и зле, активную жизненную позицию, которая не всегда совпадала с общепринятой на тот момент времени и декларируемой средствами массовой информации на фоне происходящих изменений в стране. Все эти события не помешали диссертационному совету того периода сохранить высокую требовательность к экспертизе представляемых научных исследований, ответственность за подготовку высококвалифицированных кадров. Предложения о переходе защит диссертаций на «коммерческие рельсы» всячески пресекались. В.А. Насонова и Э.Р. Агабабова, будучи истинными патриотами своей страны, не на словах, а на деле демонстрировали любовь к Родине, верность традициям, продолжали укреплять связь с другими учреждениями страны и развивать ревматологию, помогать тяжелым больным. Время подтвердило правильность выбранной позиции.

Несмотря на все трудности, диссертационный совет продолжал активно работать, и к концу XX века, за 25 лет с момента организации диссертационного совета было защищено 360 диссертаций, в том числе 82 на соискание степени доктора медицинских наук и 278 – на соискание степени кандидата медицинских наук, из которых 142 были подготовлены через аспирантуру. К этому времени тематика как докторских, так и кандидатских диссертаций значительно расширилась. Больше внимание стало уделяться совершенствованию и индивидуализации терапии, особенно тяжелых форм ревматических заболеваний. В центре внимания также оставались работы, посвященные эпидемиологии, генетике, диагностике и дифференциальной диагностике ревматических заболеваний, вопросам изучения механизмов иммунопатогенеза системных заболеваний. Ревматологов продолжали волновать вопросы, посвященные изучению особенностей течения заболеваний в зависимости от гендерных и возрастных различий. Появились диссертационные работы, посвященные изучению новых научных направлений, таких как реактивный артрит, антифосфолипидный синдром, Лайм-боррелиоз, остеопороз и другие. Было представлено первое в России исследование, посвященное изучению нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По инициативе В.А. Насоновой было инициировано изучение влияния медико-социальных факторов на функциональную активность и трудовой прогноз при ревматоидном артрите (диссертация подготовлена В.Н. Амирджановой). Рекордным по числу защищенных диссертаций был 1990 г.: 12 докторских и 17 кандидатских. Десять докторских диссертационных работ так или иначе касались изучения ревматоидного артрита, одна – лечения остеоартроза, одна – изучению особенностей системной красной волчанки и системной склеродермии в жарком климате. Среди всех работ, восемь были выполнены на стыке двух специальностей «Аллергология и иммунология», «Курортология и физиотерапия», «Нервные болезни», «Функциональная диагностика», «Микробиология» и др.

20 февраля 2004 г. Э.Р. Агабабова была освобождена от должности председателя диссертационного совета

по состоянию здоровья, и приказом ВАК Министерства образования Российской Федерации (№ 186/1418) диссертационный совет возглавил (и продолжает возглавлять вот уже около 20 лет) д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой **Евгений Львович Насонов**.

В этот период работы диссертационного совета тематика представляемых диссертационных исследований существенно изменилась. Она соответствовала не только программе разработки научных основ борьбы с ревматическими заболеваниями, но и совершенствованию персонализированного подхода к терапии, особенно тяжелых, ранее некурабельных форм. В представленных на защиту работах большое внимание уделяется не только ретроспективному, но и проспективному анализу демографических, клинических, рентгенологических, иммунологических и генетических факторов, влияющих на продолжительность жизни и причины смерти, созданию прогностических критериев, а также изучению вопросов повышения качества жизни больных, безопасности антиревматической терапии. Особое внимание уделено терапии и дифференциальной диагностике ревматических заболеваний, изучению течения кардиоваскулярной патологии, оценке вклада тревожно-депрессивных изменений, сопутствующих и коморбидных заболеваний в течение РА, СКВ, подагры, псориатического артрита. В центре внимания – способы предупреждения хронизации боли, вопросы медико-социальной значимости ревматических заболеваний, эффективность и безопасность лекарственной терапии, в т. ч. глюкокортикоидами и цитостатиками, дальнейшее внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику при целом ряде тяжелых ревматических заболеваний. По материалам диссертационных исследований разработаны и внедрены в клиническую практику клинико-лабораторные и иммуноморфологические диагностические критерии, позволяющие с высокой степенью надежности на ранней стадии верифицировать ревматоидный артрит, причину боли в спине, псориатический артрит, СКВ, оценить прогноз заболевания. Большое внимание по-прежнему уделяется проблеме качества жизни больных ревматическими заболеваниями, потребности в дорогостоящем лечении, изучению осложнений. Спустя годы вопросы, которые были сформулированы в целом ряде исследований, не потеряли своей актуальности и получили развитие с помощью новейших методов диагностики и лечения. В наши дни, как и 45 лет назад, остается очень важным совершенствование патогенетической терапии васкулитов с разработкой оптимальных методов диспансеризации больных, изучение особенностей метаболизма гликозаминогликанов в суставном хряще, скорости прогрессирования остеоартроза, ранней диагностики псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и многое другое.

Всего за период работы диссертационного совета, созданного на базе Института, успешно защищено 126 докторских и 465 кандидатских диссертаций.

Нас не может не волновать уменьшение в последние несколько лет числа защит по специальности «Ревматология», в том числе подготовленных в аспирантуре. Это общероссийская беда. Мы вынуждены констатировать тенденцию к разобщению медицинского сообщества и снижению качества работ из-за отсутствия требовательности и профессионализма. Планирование и защиты рев-

матологических диссертаций осуществляются в ряде регионов под руководством терапевтов, специалистов других специальностей, без предварительного обсуждения с ревматологами. Предварительное обсуждение научного исследования на этапе планирования диссертации с привлечением заинтересованных ревматологов является важным моментом для успешного выполнения работы. Отсутствие достаточного количества квалифицированных ученых-ревматологов, способных по достоинству оценить диссертацию (новизну, актуальность, значимость

для науки), по месту ее выполнения оборачивается (сопровождается) крахом работы на этапе представления ее к защите, экспертизы в ВАКе, снижением качества научных работ в целом, закрытием советов. Возникновение «региональной», «особой и обособленной» ревматологии совершенно недопустимо и наказуемо.

История Института и диссертационного совета, созданного на базе Института, — это прежде всего любовь к ревматологии и ответственность перед УЧИТЕЛЯМИ за порученное дело.

Наша история. Школы ревматологов

В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов

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: Амирджанова Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru
Contacts:
Vera Amirjanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 15.05.2023
Принята 14.06.2023

Для цитирования: Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ. К 100-летию со дня рождения академика В.А. Насоновой. Наша история. Школы ревматологов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):430–433.

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN V.A. NASONOVA.
OUR HISTORY. RHEUMATOLOGY SCHOOLS

Vera N. Amirjanova, Evgeny L. Nasonov

For citation: Amirjanova VN, Nasonov EL. To the 100th anniversary of Academician V.A. Nasonova. Our history. Rheumatology schools. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):430–433 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-430-433

У нашей профессии – ревматологии – богатая и очень интересная история, и наш путь к созданию единой российской ревматологической Школы был долгим. На этом пути было много споров, дискуссий и больших успехов. Сама идея создания школ для молодых ревматологов принадлежит академику Валентине Александровне Насоновой. Ее феноменальное трудолюбие и чувство нового, стремление к глубокому проникновению в сущность болезни, умение систематизировать и обобщать факты и наблюдения, желание делиться своим опытом и знаниями с молодыми коллегами явились основой для создания первых Школ для молодых ревматологов.

Во все времена одной из основных задач Института ревматологии и Ассоциации ревматологов России была работа по повышению квалификации врачей-ревматологов. В новых условиях, когда развитие медицины шагает семимильными шагами, стало очевидно, что концепция «образование на всю жизнь» не выполняет своей задачи и должна быть пересмотрена. На современном уровне развития ревматологии повышение квалификации врачей один раз в 5 лет стало недостаточным, поэтому была предложена модель «образования через всю жизнь», предусматривающая непрерывное медицинское образование, включающее участие ревматологов на очных и онлайн-циклах повышения квалификации врачей, вебинарах, конференциях, съездах и конгрессах. Важную роль в процессе обучения играют и специализированные журналы «Научно-практическая ревматология» и «Современная ревматология», которые входят в перечень журналов ВАК для публикации работ кандидатских и докторских диссертаций.

Значимым событием в обучении практических врачей разных специальностей не только основам, но и новейшим достижениям мировой ревматологии стало проведение ежегодных Всероссийских Школ ревматологов, которые имеют почти 50-летнюю

историю. С середины 70-х годов прошлого века по инициативе ЦК ВЛКСМ в научных учреждениях страны стали создаваться Советы молодых ученых (в возрасте до 33 лет) и проводиться школы молодых ученых и специалистов, в том числе по медицине. Первая выездная Школа молодых ревматологов была проведена в 1976 г. в Сочи, вторая – в 1981 г. в Костроме в пансионате «Волгарь» (рис. 1). Государством в то время выделялось специальное финансирование для командирования лекторов и участников школы со всей страны. Н.В. Бунчук, в то время председатель совета молодых ученых Института ревматологии, вспоминает: «Директор сообщила мне, что нужно подготовить и провести такую школу. Опыта занять было не у кого. Поэтому все придумывали сами. В состав оргкомитета входили мои ближайшие соратники В.И. Васильев, С.К. Соловьев, А.П. Бурдейный, В. Макаров. Конечно, научную программу помогала составлять В.А. Насонова, она же договаривалась с ведущими лекторами из других институтов... Молодые ревматологи (около 100 человек) тогда вместе собрались впервые. Они приехали буквально со всей страны (СССР), в том числе из Белоруссии, Украины, Азербайджана, Киргизии, Литвы, Грузии, из многих городов России. Создалась прекрасная обстановка для знакомства и общения. Лекторами были лидеры ревматологии, большую часть из них составляли профессор Института ревматологии во главе с В.А. Насоновой. Но были и приглашенные из других институтов: И.Ф. Баринский (Институт вирусологии), И.М. Лямперт (Институт им. Гамалеи), Е.Л. Насонов (Кардиоцентр), Р.М. Хаитов (Институт иммунологии) и др. Наши учителя были расположены к неформальным консультациям молодых ученых и к советам в отношении их будущей научной деятельности. Многие из них впоследствии стали профессорами, а несколько человек – даже академиками (Е.Л. Насонов – ревматолог; В.И. Коненков – иммунолог;

А.Б. Зборовский – ревматолог; Н.В. Загородний – хирург-ортопед)».

В дальнейшем «выездные» Школы ревматологов проводились в Тбилиси (1986 г.), Первоуральске (1989 г.), Ростове-на-Дону (1990 г.).

Новое столетие ставило новые вызовы и внесло свои коррективы в программы проведения Школ не только для молодых ревматологов, но и для опытных практикующих врачей. В 2006 г. во время проведения Школы рассматривались вопросы современных методов диагностики и лечения ревматических заболеваний. Академик В.А. Насонова выступала с блестящими докладами, в частности в 2007 г. – с лекцией «Системные заболевания соединительной ткани в практике ревматологов и врачей общей практики»; в 2008 г. она обсуждала вопросы ранней диагностики ревматических заболеваний, поднимала проблемы классификации и терминологии, представляла новые стандарты лечения ревматических заболеваний, выступала с программными лекциями по остеоартриту суставов кистей. В настоящее время (с 2012 г.) Всероссийская Школа ревматологов по праву носит ее имя, имя нашего великого учителя – академика В.А. Насоновой.

В начале века начинается новая эра развития ревматологии. Для лечения ревматических заболеваний были специально разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса. Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих

в основе этих заболеваний. Кардинальное улучшение прогноза ревматических заболеваний было связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии ревматических заболеваний, базирующейся на ранней диагностике и тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии («лечение до достижения цели»). В этом отношении особую роль сыграли центры терапии ГИБП, созданные во всех субъектах Российской Федерации под руководством директора Института ревматологии и Президента Ассоциации ревматологов России академика Е.Л. Насонова. Проведение ежегодных Школ становится необходимым элементом получения новых знаний и повышения квалификации врачей-ревматологов. В их организации активно участвуют сотрудники Института В.Н. Амирджанова, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес и др. Обсуждаются вопросы диагностики и новых методов лечения не только иммуновоспалительных ревматических заболеваний суставов, но и системной красной волчанки, системной склеродермии, системных васкулитов.

В 2014 г. Всероссийская Школа ревматологов им. В.А. Насоновой впервые проводится в рамках Программы непрерывного последипломного образования врачей по специальности «ревматология» (рис. 3). В программе IV Школы «Ревматология в XXI веке – лечение до достижения цели» впервые представлены результаты российских исследований Т2Т («treat-to-target») по ревматоидному артриту («РЕМАРКА», Д.Е. Каратеев) и спондилоартриту (Ш.Ф. Эрдес); перспективы применения ритуксимаба (Л.П. Ананьева, В.И. Васильев, Т.В. Бекетова, Г.В. Лукина) и ингибиторов фактора некроза



Рис. 1. Участники школы молодых ученых-ревматологов в Костроме



Рис. 2. Международная Школа ревматологов в Шымкенте (11–12 сентября 2010 г.)

опухоли α при аутоиммунных заболеваниях (Н.В. Чичасова, Г.В. Лукина, А.И. Дубиков); новый взгляд на терапию глюкокортикоидами при лечении ревматоидного артрита (Е.Л. Насонов), системной красной волчанки (С.К. Соловьев). Впервые широко обсуждались проблемы ревмоортопедии (М.А. Макаров, Е.И. Бялик, В.Н. Амирджанова), вопросы коморбидности, вакцинации и кардиоваскулярных проблем в ревматологии (Б.С. Белов, Т.В. Попкова, Т.М. Решетняк, А.П. Ребров). Большое внимание было уделено дифференциальной диагностике и лечению «трудных» пациентов с болезнью Шегрена (О.А. Логвиненко), остеоартрозом (Е.С. Цветкова), анкилозирующим спондилоартритом (М.В. Подряднова), подагрой (М.С. Елисеев).

В 2015 г. XII Школа была посвящена новым фактам и идеям в лабораторной и инструментальной диагностике ревматических заболеваний (Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, А.В. Смирнов, С.Н. Щербо). Важными темами для обсуждения были новые аспекты в клинической диагностике болезни Бехчета (З.С. Алекберова), манифестных проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов (Т.В. Бекетова), спондилоартритов (Ш.Ф. Эрдес), псориатического артрита (Т.В. Коротаева) и подагры (М.С. Елисеев). Сегодня Школа объединяет в своих рядах не только ревматологов, но и врачей смежных специальностей: кардиологов, гастроэнтерологов, реабилитологов, травматологов-ортопедов, эндокринологов, неврологов, психиатров. Проблема мультиморбидности в медицине вновь подтвердила хорошо известный тезис «лечения больного, а не болезни». Поэтому организаторы Школы прилагали большие усилия по улучшению взаимодействия и взаимопонимания между специалистами для успешного лечения наиболее сложных больных с ревматическими заболеваниями. Рассматривались актуальные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии (Д.С. Новикова), нерешенные вопросы терапии статинами в практике ревматолога (Т.В. Попкова), особенности ведения больных ранним артритом и ишемической болезнью сердца (Д.С. Новикова), связь аутоиммунитета со злокачественными новообразованиями (Е.Л. Насонов), вопросы дифференциальной диагностики хронических гепатобилиарных заболеваний (В.Р. Городецкий), проблемы инфекции и артрита (Б.С. Белов), патологии щитовидной железы (Л.В. Кондратьева), вопросы остеоиммунологии и реабилитации (И.С. Дыдыкина, Е.В. Орлова, М.Л. Сухарева), влияние психических расстройств на эффективность терапии ревматических заболеваний (Т.А. Лисицына); обсуждались вопросы подготовки



Рис. 3. Программы XI Всероссийской школы ревматологов 2014 г.

пациентов с коморбидными состояниями к оперативному лечению суставов (В.Н. Амирджанова). Основные аспекты безопасности длительного лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и международный консенсус по рациональному их применению были представлены А.Е. Каратеевым, вопросы фармакологического надзора – Ю.В. Муравьевым. Обсуждалась новая таргетная терапия системной склеродермии (Л.П. Ананьева); впервые представлены клинические случаи применения тофацитиниба (Д.Е. Каратеев) у пациентов с ревматоидным артритом с неадекватным ответом на метотрексат (А.Р. Бабаева) и ГИБП (В.Н. Сороцкая). Рассматривались патофизиология и роль кишечника в патогенезе спондилоартритов (Е.А. Галушко), ключи к пониманию роли интерлейкина 23 в патогенезе псориатического артрита (А.В. Гордеев), были представлены новые «мишени» терапии этого заболевания (ИЛ-12/23 и ИЛ-17 (Т.В. Коротаева) и российский опыт лечения устекинумабом (Ю.Л. Корсакова).

В рамках школы для взрослых врачей-ревматологов впервые рассматривались вопросы о том, что должен знать врач-ревматолог о ювенильном артрите (И.П. Никишина). Проблемам детской ревматологии и в дальнейшем уделялось большое внимание, а в последние годы с большим успехом работает ежегодная 2-дневная школа по педиатрической ревматологии.

Особое внимание во время проведения Школ всегда уделялось повышению квалификации не только ревматологов, но и терапевтов. XIII Школа, прошедшая в 2016 г., была посвящена терапевтическим аспектам ревматологии, на которую были приглашены врачи семейной медицины и врачи общей практики. Обсуждались вопросы о том, с чем чаще всего встречается терапевт в клинической практике. Это были проблемы остеоартрита (Л.И. Алексеева), ревматоидного (Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина) и ювенильного идиопатического артрита (И.П. Никишина), раннего аксиального спондилоартрита (Ш.Ф. Эрдес, И.З. Гайдукова), псориатического артрита (Т.В. Коротаева, А.М. Лиля), терапевтические проблемы системной красной волчанки (С.К. Соловьев), антифосфолипидного синдрома (Т.М. Решетняк), системной склеродермии (Л.П. Ананьева, А.В. Волков), проблемы мультиморбидного пациента (Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, М.С. Елисеев, А.Е. Каратеев). Институт ревматологии и Ассоциация ревматологов России всегда активно поддерживали молодых ученых, направляя их на стажировки в ведущие зарубежные клиники и лаборатории, а также для участия в международных конгрессах и Школах. Начиная с 2016 г. была возобновлена традиция участия молодых ревматологов в проведении научных конференций «Молодое поколение ревматологов – науке», которые проводились совместно со Школами ревматологов. Лучшие доклады молодых

коллег награждались грамотами и премиями, возможностью участвовать в международных конгрессах.

Открытие Школы 2017 г. ознаменовалось программной лекцией академика Е.Л. Насонова «Ревматология сегодня в свете новых клинических рекомендаций». Вся программа Школы была посвящена подробному разбору новых федеральных клинических рекомендаций по основным ревматическим заболеваниям. В рамках этой школы были представлены сателлитные симпозиумы крупнейшим фармацевтическим компаниям по новым возможностям лечения ревматических заболеваний («Селджен Интернэшнл Холдинг Корпорейшн», ЗАО «Глаксо-СмитКляйн Трейдинг», ООО «Пфайзер», ООО «Новартис Фарма», ЗАО «БИОКАД», ООО «ЮСБ Фарма», ООО «Бристоль-Майерс Сквибб».)

В 2018 г. Институт празднует свой 60-летний юбилей. Под руководством нового директора института ревматологии профессора А.М. Лилы с успехом проводится XVII Всероссийская школа им. В.А. Насоновой, посвященная вопросам дифференциальной диагностики ревматических заболеваний. «Секретами ревматологии в практике терапевта» в 2019 г. ревматологи поделились со многими врачами смежных специальностей. В 2020 г. обсуждались вопросы системных заболеваний соединительной ткани. В 2021 г. на XX Юбилейной Всероссийской школе ревматологов подведены итоги прошлых лет и намечены большие планы на будущее; здесь впервые широко обсуждались проблемы лечения ревматических заболеваний в эпоху пандемии COVID-19. Название XXI Школы (2022 г.) говорит само за себя: «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19». Обсуждались вопросы ревматоидного артрита и вызовы современности при COVID-19, течение и исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями, влияние локдауна на течение остеоартрита в период пандемии, постковидный синдром, вакцинация при ревматических заболеваниях: от ретроспективы до современности и взгляда в будущее. Заседания Школы с большим успехом шли параллельно в четырех конференц-залах.

2023 год для Института ревматологии – год особенный. Мы подводим итоги и празднуем 65-летие Института ревматологии и 100-летие со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой, чье имя носят наш Институт и наша Школа. Всероссийские Школы ревматологов имени В.А. Насоновой сформировали единый взгляд на классификацию, терминологию, раннюю диагностику и лечение ревматических заболеваний. Наше единство взглядов, общность и преемственность принципов российских ревматологов позволяют вместе решить многие научные проблемы, которые ставит перед нами сама жизнь.

Памяти Академика В.А. Насоновой (к 100-летию со дня рождения)

Н.П. Шилкина

О, память сердца,
ты сильней рассудка
памяти печальной.

К.Н. Батюшков

Шел 1971 год. Первый Всесоюзный съезд ревматологов проходил в Москве в здании МХАТа. Приветствовал делегатов академик А.И. Нестеров, а председателем пленарного заседания была профессор Валентина Александровна Насонова, чьи работы были уже широко известны, но лично я увидела Валентину Александровну впервые. Вспомнив известный портрет Индиры Ганди, мне сразу показалось, что у них имеется много общего: достоинство, стать, мудрость, красота. С этого времени мой жизненный путь в науке был всегда связан с Валентиной Александровной. Мои учителя — профессор Р.Н. Потехина и профессор Н.Е. Ярыгин — были ее личными друзьями, так что нас, молодых преподавателей, часто использовали для участия в эпидемиологических исследованиях, научной работе, организации симпозиумов и конференций.

С 1980 года, после выхода в свет известной монографии Н.Е. Ярыгина, В.А. Насоновой и Р.Н. Потехиной «Системные аллергические васкулиты», мы все большим коллективом энтузиастов переключились на эту проблему. В Ярославле, Рыбинске, Ростове, Переславле прошли конференции по критериям диагностики системных васкулитов, патогенезу, экстракорпоральным методам их лечения. Организатором и вдохновителем всех мероприятий была Валентина Александровна. Споры были жаркими, дискуссии бескомпромиссными, обиды до слез, радость... тоже до слез, а в перерывах — лыжи или бассейн, вечером — танцы, баня или художественная самодеятельность, участниками которой были будущие профессора и академики. На симпозиуме в Ростове торжественный ужин состоялся в Красной палате, где «верные пажи» Валентины Александровны профессора А.И. Сперанский, А.Б. Зборовский, Е.Н. Дормидонтов, Л.Т. Пяй, В.Г. Цитланазде, А.А. Матулис, Г.П. Матвейков, Ю.А. Горяев предложили короновать Валентину Александровну как царицу ревматологии.

До настоящего времени храню ее письмо от 13.09.1994, написанное после этого симпозиума. С гордостью цитирую: «Спасибо Вам за сборник. Мне все очень понравилось. И прекрасно, что остался такой «след» на будущее. Желаю Вам и Вашему коллективу дальнейших успехов, в том числе и в организации таких прекрасных симпозиумов».

Не могу не рассказать о «контрабанде». Во время пребывания в Америке Валентину Александровну спросили, что бы она хотела иметь в качестве сувенира. Каково же было удивление коллег-ревматологов, когда госпожа Насонова попросила подарить ей мышью. И мыши NZB-NZW для экспериментального воспроизведения аутоиммунного процесса благополучно разместились в элегантной дамской сумочке и получили прописку в виварии института ревматологии. С ними познакомилась и наша аспирантка.

Триумфом Валентины Александровны следует считать и организацию X Европейского конгресса ревматологов в Москве в 1983 году, где мы все испытали гордость за нашу державу.

С признательностью вспоминаю приглашения на юбилей Валентины Александровны, эту радость общения всех учителей, коллег, учеников.

Валентина Александровна объединяла ревматологов всего СССР, что подтверждает список перечисленных выше главных ревматологов бывших союзных республик, искренне переживала, когда распалась Ассоциация ревматологов СССР, и, конечно, стояла у истоков создания Ассоциации ревматологов России.

Ее всегда привлекала история нашего государства и отечественной науки, в частности судьбы и биографии выдающихся врачей и ученых. Мы с интересом слушали рассказы о Г.М. Данишевском, Д.Д. Плетневе, М.П. Кончаловском. На V Национальном конгрессе терапевтов в Москве в 2010 году Валентина Александровна выступила с докладом, посвященным 115-летию со дня рождения ее учителя — академика Е.М. Тареева. Эти воспоминания потрясли и тронули присутствующих. Весь зал встал и долго аплодировал.

Все, кто общался с Валентиной Александровной, получали частичку ее тепла и невольно старались подражать ей. Не хочется употреблять высокопарные слова: кумир, непререкаемый авторитет, врач «от бога». Просто мы знали ее, нам была дана радость общения с ней, и Валентина Александровна навсегда останется в нашей «памяти сердца».

Считаю, что имею право написать,

*ученица академика В.А. Насоновой
Н.П. Шилкина*

Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Е.Л. Насонов^{1,2}, В.Н. Амирджанова¹, Ю.А. Олюнин¹, Ю.В. Муравьев¹, А.А. Баранов³,
Е.В. Зонova⁴, Э.Н. Оттева⁵, А.И. Загребнева^{6,7}, Д.И. Абдулганиева⁸, П.И. Пчельникова⁹
(по поручению президиума Ассоциации ревматологов России)

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
⁵КГБУЗ «Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева» Министерства здравоохранения Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия метотрексата (МТ), и материалы многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, наблюдательных исследований и национальных регистров укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Это послужило основанием для разработки новых рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР), касающихся применения МТ при РА, согласно которым МТ рассматривается как препарат «выбора» для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА, в том числе нуждающихся в проведении комбинированной терапии МТ с глюкокортикоидами, стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными синтетическими БПВП. Особое внимание уделяется безопасности терапии МТ и влиянию МТ на коморбидную патологию, связанную с сердечно-сосудистыми осложнениями и интерстициальным заболеванием легких. Внедрение рекомендаций АРР в клиническую практику позволит снизить риск инвалидности и улучшить жизненный прогноз у пациентов с РА.

Ключевые слова: метотрексат, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зонova ЕВ, Оттева ЭН, Загребнева АИ, Абдулганиева ДИ, Пчельникова ПИ (по поручению президиума Ассоциации ревматологов России). Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435–449.

THE USE OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS. RECOMMENDATIONS OF THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Vera N. Amirjanova¹, Yury A. Olyunin¹, Yuri V. Muravyev¹, Andrey A. Baranov³,
Elena V. Zonova⁴, Elvira N. Otteva⁵, Alena I. Zagrebneva^{6,7}, Diana I. Abdulganieva⁸, Polina I. Pchelnikova⁹
(on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologist of Russia)

Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs. The data obtained in the course of basic research on deciphering the mechanisms of action of methotrexate (MT) and the materials of numerous randomized placebo-controlled trials, observational studies and national registries have strengthened the position of MT as the “gold standard” of RA pharmacotherapy and a key component of the “Treatment to Target” strategy. This was the basis for the development of new recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) concerning the use of MT in RA, according to which MT is considered as the drug of “choice” for induction and maintenance of remission in patients with early and advanced RA, including those who need combination therapy of MT with glucocorticoids, standard Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), biologics and targeted synthetic DMARDs. Special attention is paid to the safety of MT therapy and the impact of MT on comorbid pathology associated with cardiovascular complications and interstitial lung disease. Implementation of the ARR recommendations into clinical practice will reduce the risk of disability and improve life prognosis in patients with RA.

Key words: methotrexate, rheumatoid arthritis, biologics, DMARDs anti-inflammatory drugs, JAK inhibitors
For citation: Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YA, Muravyev YV, Baranov AA, Zonova EV, Otteva EN, Zagrebneva AI, Abdulganieva DI, Pchelnikova PI (on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia). The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2023;61(4):435–449.

doi: 10.47360/1995-4484-2023-435-449

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
 7ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»
 123182, Российская Федерация, Москва, Пехотная ул., 3
 8ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Булгерова, 49
 9ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»
 115516, Российская Федерация, Москва, ул. Промышленная, 11, стр. 3, ком. 18

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.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
³Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
⁴Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasniy avenue, 52
⁵Professor S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9
⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

1. Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1, 2]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития иммунного воспаления и совершенствованию биотехнологических методов производства лекарственных препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки), были созданы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применение которых позволило существенно повысить эффективность лечения РА [3, 4]. Совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели» («Treat-To-Target») [5, 6], которая базируется на ранней диагностике РА и рациональной противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ГИБП и недавно разработанными таргетными синтетическими (тс) БПВП [7], к которым относятся ингибиторы Янус-киназ (ЯК, Janus kinase) (табл. 1).

Данные, полученные в фундаментальных исследованиях, касающихся расшифровки механизмов действия метотрексата (МТ), и материалы многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), наблюдательных исследований и национальных регистров укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [7–13].

Это послужило основанием для разработки новых рекомендаций, касающихся применения МТ при РА, в процессе подготовки которых был проведен исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), с использованием MESH (medical subjects headings) терминологии и ключевых слов, включая: метотрексат, ревматоидный артрит, ранний ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты (biologics), ингибиторы ЯК.

Механизмы действия МТ суммированы в серии обзоров [9, 14, 15]. МТ относится к препаратам класса антимаболитов, по структуре напоминает фолиевую кислоту, является пролекарством, которое приобретает биологическую активность после

2. Механизмы действия

Механизмы действия МТ суммированы в серии обзоров [9, 14, 15]. МТ относится к препаратам класса антимаболитов, по структуре напоминает фолиевую кислоту, является пролекарством, которое приобретает биологическую активность после

Таблица 1. Общая характеристика препаратов, применяющихся для лечения ревматоидного артрита

Препараты	Аббревиатуры	Рекомендуемые дозы и способ применения
Стандартные БПВП		
Метотрексат	МТ	10–30 мг/нед. п/о, п/к
Лефлуномид	ЛЕФ	20 мг/сут. п/о
Сульфасалазин	СУЛЬФ	3000 мг/сут. п/о
Гидрохлорохин	ГХ	200–400 мг/сут. п/о
Глюкокортикоиды	ГК	5–30 мг/сут. п/о, в/в, в/с
Генно-инженерные биологические препараты		
Абатацепт	АБА	1 раз в 4 нед.: <60 кг – 500 мг; 60–100 кг – 750 мг; >100 кг – 1000 мг в/в; 125 мг/нед. п/к
Адалimumаб	АДА	40 мг/2 нед. п/к
Этанерцепт	ЭТН	50 мг/нед. п/к
Инфликсимаб	ИНФ	3 мг/кг/8 нед. в/в
Цертолизумаба пэгол	ЦЗП	200 мг/2 нед. или 400 мг/4 нед. п/к
Ритуксимаб	РТМ	1000 мг/6 мес., поддерживающая доза – 500 или 1000 мг/6 мес. в/в
Тоцилизумаб	ТЦЗ	8 мг/кг/4 нед. (максимум 800 мг) в/в 162 мг/нед. п/к
Олокизумаб	ОКЗ	64 мг/2 нед. или 64 мг/4 нед. п/к
Левалимаб	ЛВМ	162 мг/нед. п/к
Таргетные БПВП (ингибиторы ЯК)		
Тофацитиниб	ТОФА	5 мг/2 сут. или 11 мг (SR)/сут. п/о
Баритиниб	БАРИ	4 мг/сут. п/о
Упацитиниб	УПА	15 мг/сут. п/о

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; п/о – перорально; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; в/с – внутрисуставно; SR – медленное высвобождение (slow release)

⁷City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department 123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3
⁸Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49
⁹Russian Association of Rheumatology "Nadezhda" 115516, Russian Federation, Moscow, Promyshlennaya str, 11, building 3, room 18

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 19.05.2023
Принята 11.07.2023

проникновения в клетки, где под действием ферментов трансформируется в активные формы – МТ-полиглутаматы (МТПГ). Противовоспалительные эффекты МТ связывают антифолатными свойствами препарата, ведущими к ингибированию биосинтеза и трансметилирования пуринов и пиримидинов, участвующих в пролиферации клеток, транслокации фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), сигнального пути JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), индукции образования противовоспалительного медиатора аденозина и др.

3. Рекомендации

В рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [7, 16–20], Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [16–18, 21, 22], Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR, Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) [23], национальных ассоциаций ревматологов [17, 18, 24–35] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [16, 36, 37] МТ рассматривается как препарат «выбора» для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА, в том числе нуждающихся в проведении комбинированной терапии МТ с глюкокортикоидами (ГК), стандартными (с) БПВП, ГИБП и тБПВП. После постановки диагноза РА лечение МТ следует начинать как можно раньше [19]. Обсуждается возможность назначения МТ пациентам с недифференцированным артритом (НДА) при высоком риске трансформации болезни в РА.

Перед назначением МТ необходимо информировать пациентов о значении МТ в лечении РА, обсудить достоинства и недостатки терапии, что позволяет повысить приверженность лечению, сконцентрировав внимание на следующих основных положениях:

- В ревматологии (в отличие от онкологии) МТ применяется в низких дозах и является эффективным и безопасным противовоспалительным препаратом.

- Применение МТ ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза, в том числе прогноза трудоспособности, снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличением продолжительности жизни.

- МТ принимают один раз в неделю; несоблюдение рекомендаций, касающихся применения МТ, может привести к тяжелым потенциально смертельным осложнениям.

- МТ повышает эффективность других противовоспалительных препаратов, в том числе ГИБП и тБПВП.

- На фоне лечения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/нед. через 24–48 часов после приема МТ.

- Подкожная (п/к) форма МТ может быть более эффективной и лучше переноситься, чем таблетированная форма препарата, особенно при дозировке ≥15 мг/нед. Предпочтение стоит отдавать МТ в форме раствора для подкожного введения в предзаполненных шприцах, что позволяет избежать ошибок в дозировке и улучшает приверженность к лечению.

- Для более быстрого и стойкого контроля активности воспаления и улучшение переносимости лечение МТ можно сочетать с коротким курсом терапии ГК.

- Для улучшения эффективности и переносимости терапии и уменьшения риска неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) необходимо отказаться от курения (снижает эффективность терапии), избегать приема алкоголя (увеличивает риск поражения печени), избыточного приема кофеина (снижает эффективность терапии), с осторожностью принимать салицилаты и безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты (увеличивают риск поражения печени).

- Следует информировать мужчин и женщин репродуктивного возраста о необходимости контрацепции, наиболее частых НЛР, дать рекомендации по снижению их риска и выраженности, обратить внимание на необходимость немедленного прекращения приема МТ при появлении признаков инфекции, кашле, одышке, кровоточивости.

Рекомендации АРР, касающиеся применения МТ для лечения РА, суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по применению метотрексата при ревматоидном артрите [8, 10–13, 26–46]

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
1. Общие рекомендации для врачей и пациентов	
1.1. Рациональная терапия РА должна быть направлена на предоставление наилучших возможностей для контроля заболевания и базируется на совместном принятии решений врачом и пациентом.	5; D
1.2. Перед назначением необходимо информировать пациентов о месте МТ в лечении РА	

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
2. До начала терапии МТ	
2.1. Оценить противопоказания к терапии, факторы риска развития НЛР (курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела и др.) и статус вакцинации.	
2.2. Оценить прогностические факторы эффективности и резистентности к терапии.	
2.3. Общее обследование: активность РА (индексы DAS28, SDAI, CDAI), индекс массы тела, объем талии, артериальное давление.	
2.4. Инструментальное обследование: рентгенография грудной клетки, ЭКГ, компьютерная томография легких и ЛФТ (по показаниям).	5; D
2.5. Лабораторное обследование: общий анализ крови, альбумин, АСТ, АЛТ, креатинин, профиль липидов, глюкоза, тест на беременность.	
2.6. Иммунологическое обследование: СРБ, АЦЦП, IgM РФ, маркеры вирусов гепатита В, С, ВИЧ, COVID-19 (в период пандемии), реакция Манту или квантифероновый тест (при наличии показаний).	
3. Факторы риска НЛР	
Отсутствие приема фолиевой кислоты, СД, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя (см. табл. 5)	5; D
4. Противопоказания для назначения МТ	
<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Острые или хронические инфекции, тяжелые заболевания легких, печени и почек, прием алкоголя (>14 ед/нед.) • Клиренс креатинина <30 мл/мин • Лейкопения <3,0 × 10⁹/л • Тромбоцитопения <100 × 10⁹/л • Гипоальбуминемия <35 г/л 	5; D
5. Предикторы эффективности терапии МТ	
DAS28-COЭ<7,4; АЦЦП+; HAQ≤2	2; B
6. Тактика применения МТ	
6.1. Лечение следует начинать с назначения перорального МТ в дозе 10 мг/нед. с постепенным ее увеличением на 5 мг каждые 2–4 нед. до 25–30 мг/нед. в зависимости от эффективности, переносимости и развития НЛР	1; A
6.2. При недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального МТ следует перевести пациентов на прием п/к МТ, начиная с 15 мг/нед. с постепенным увеличением дозы на 2,5 мг/нед. в зависимости от эффективности и переносимости	2; B
6.3. Лечение п/к МТ в качестве первого сБВП рекомендуется начинать у пациентов с высокой активностью заболевания (DAS28-COЭ>7,4), плохой приверженностью лечению пероральным МТ, избыточной массой тела, полифармацией	2; B
6.4. На фоне лечения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/нед. через 24–48 часов после приема МТ: фолиевая кислота снижает риск гастроэнтерологических (тошнота, боли в животе) и печеночных (увеличение уровня АЛТ/АСТ) НЛР; увеличение дозы фолиевой кислоты до 10 мг/нед. и более не влияет на эффективность и переносимость терапии МТ	1; A
7. Мониторинг на фоне лечения	
7.1. До начала лечения и при увеличении дозы МТ общий анализ крови, определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина необходимо проводить каждые 1–1,5 мес. до достижения стабильной дозы МТ, затем каждые 3–6 мес.	
7.2. Лечение МТ следует прервать при превышении уровня АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от ВГН; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения концентрации АСТ/АЛТ >3 ВГН – отменить МТ и провести соответствующие диагностические процедуры.	5; D
7.3. Оценку НЛР следует проводить во время каждого визита пациента.	
8. Показания для прерывания лечения и срочной консультации ревматолога	
<ul style="list-style-type: none"> • Одышка, непродуктивный кашель, снижение сатурации O₂ <90%, DLCO<70% • Лейкопения <3,5 × 10⁹/л • Нейтропения <1,6 × 10⁹/л • Увеличение концентрации креатинина >30% или снижение СКФ <60 мл/мин • Эозинофилия >0,5×10⁹/л (в течение 12 мес.) • Повышение уровня АЛТ и АСТ >3 ВГН • Тромбоцитопения <140 × 10⁹/л • Снижение содержания альбумина <30 г/л 	
9. Комбинированная терапия МТ и ГК	
9.1. Лечение МТ можно проводить в комбинации с ГК в низких дозах в течение времени, необходимого для развития эффекта МТ (bridge-терапия)	1; A
9.2. Комбинированная терапия МТ и ГК особенно показана у АЦЦП-позитивных пациентов с высокой активностью воспаления (DAS28-COЭ>7,4)	
9.3. ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее чем через 6 мес от начала терапии)	5; D
9.4. Невозможность отменить ГК из-за обострения РА является показанием для интенсификации терапии (увеличения дозы МТ, назначения ГИБП или тБВП)	

Рекомендации	Уровень доказательности; сила рекомендаций
10. Комбинированная терапия МТ и сБПВП	
10.1. При сохранении умеренной активности на фоне монотерапии МТ (или комбинированной терапии МТ и ГК) возможно назначение комбинированной терапии с СУЛЬФ и ГХ или ЛЕФ (особенно у пациентов, имеющих противопоказания для назначения ГИБП или ингибиторов JAK) – Комбинированная терапия МТ и сБПВП ассоциируется с риском НЛР и низкой приверженностью лечению	1; А
11. Комбинированная терапия МТ и ГИБП и ингибиторами JAK	
11.1. До назначения ГИБП МТ (включая п/к форму) должен применяться в адекватных дозах в течение не менее 3 мес.; развитие хотя бы «удовлетворительного» эффекта (снижение индекса DAS28 >1,2 балла от исходного по критериям EULAR) через 3 мес. терапии может являться основанием для продолжения терапии МТ в течение следующих 3 мес.	1; А
11.2. Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая п/к форму)	1; А
11.3. При недостаточной эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП целесообразен перевод пациентов на комбинированную терапию МТ и ингибиторами JAK	1; А
11.4. Назначение ингибиторов JAK при недостаточной эффективности МТ (до назначения ГИБП) возможно только при отсутствии факторов риска НЛР (возраст >65 лет, сердечно-сосудистая коморбидность, «онкологический» анамнез)	2; В
11.5. Для увеличения эффективности лечение ГИБП и ингибиторами JAK следует проводить в комбинации с МТ	1; А
11.6. При наличии противопоказаний и развитии НЛР на фоне лечения МТ (включая п/к форму) возможно проведение монотерапии ГИБП, зарегистрированными по этому показанию (предпочтительнее – ингибиторами ИЛ-6), или ингибиторами JAK	1; А
11.7. При достижении стойкой ремиссии на фоне комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО-α возможно снижение дозы МТ (до 50% от исходной)	1; А
11.8. При достижении стойкой ремиссии на фоне комбинированной терапии МТ и ингибиторами ИЛ-6 или ингибиторами JAK возможна отмена МТ	3; С
12. Коморбидность	
12.1. Характер сопутствующих (коморбидных или мультиморбидных) заболеваний имеет важное значение для выбора тактики лечения МТ с точки зрения эффективности и безопасности	5; D
12.2. Лечение МТ ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой патологии (осложнения атеросклеротического поражения сосудов, застойная сердечная недостаточность)	2; В
12.3. Лечение МТ не противопоказано у пациентов с интерстициальным заболеванием легких и может способствовать улучшению или стабилизации функции легких	2; В
12.4. У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В и С лечение МТ относительно противопоказано и должно проводиться с особой осторожностью на фоне противовирусной терапии (гепатит В) или после эрадикации (гепатит С) при консультативной поддержке гепатолога	2; В
12.5. У пациентов с умеренным нарушением функции почек лечение МТ надо проводить с осторожностью (снижение дозы на 50%, частый мониторинг)	5; D
12.6. У пациентов, страдающих любыми злокачественными новообразованиями, лечение МТ следует приостановить на время проведения хирургического лечения, химиотерапии или радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога	5; D
12.7. У пациентов с немеланомным раком кожи, солидными опухолями и лимфолипролиферативными заболеваниями в анамнезе лечение МТ должно проводиться с осторожностью	5; D
13. Особые рекомендации	
13.1. У женщин детородного возраста лечение МТ возможно только под прикрытием безопасной контрацепции	1; А
13.2. Беременность	
• Во время беременности и лактации лечение МТ противопоказано; МТ следует отменить за 3 мес. до зачатия и продолжить прием фолиевой кислоты во время беременности	1; А
• У мужчин прием МТ во время оплодотворения безопасен для женщины	
13.3. Хирургическое лечение	
• Поскольку отмена МТ может вызвать обострение РА, лечение следует продолжить в периоперационном периоде; увеличения риска инфекционных осложнений и нарушения заживления операционной раневой поверхности не наблюдается	2; В
• Целесообразно временно прервать лечение МТ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек	
13.4. Вакцинация	
• На фоне лечения МТ наблюдается снижение эффективности вакцинации против пневмококка, вируса гриппа и COVID-19	2; В
• Рекомендуется прервать лечения МТ на 1–2 недели после вакцинации или провести бустерную иммунизацию	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; МТ – метотрексат; НЛР – неблагоприятная лекарственная реакция; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simple Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЭКГ – электрокардиография; ЛФТ – легочные функциональные тесты; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; IgM – иммуноглобулин M; РФ – ревматоидный фактор; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СД – сахарный диабет; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; HAQ – Health Assessment Questionnaire; п/к – подкожно; сБПВП – стандартный базисный противовоспалительный препарат; ВГН – верхняя граница нормы; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide); СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; тБПВП – таргетный базисный противовоспалительный препарат; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ЛЕФ – лефлуномид; JAK – янус-киназа (Janus kinase); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли

4. Обсуждение

В настоящее время МТ является основным компонентом стратегии «первой линии» лечения активного РА, «якорным» препаратом при проведении комбинированной терапии с ГК, другими сБПВП, ГИБП или ингибиторами JAK. На фоне монотерапии МТ частота развития ремиссии составляет 30–50%, а при раннем РА может достигать 60–70% [6, 8].

После постановки диагноза, лечение РА с использованием МТ следует начинать как можно раньше, оно должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности и является одним из важных факторов достижения стойкой «безлекарственной» ремиссии [47]. По данным исследования PROMPT (The PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment), назначение МТ пациентам с недифференцированным артритом (НДА) замедляет прогрессирование НДА в РА, индуцирует ремиссию на ранней стадии артрита [48, 49]. В РПКИ TREAT EARLIER, в которое были включены пациенты с «клинически подозрительными артралгиями» [50], показано, что лечение МТ (в комбинации с однократным введением ГК), хотя и не предотвращает развитие РА, но снижает выраженность боли в суставах, утренней скованности, подавляет воспаление суставов (по данным МРТ) [51].

4.1. Эффективность

Согласно рекомендациям APP, при недостаточной эффективности (или развитии НЛР) таблетированной формы МТ до назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (п/к) форму препарата, а у пациентов с высокой активностью, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг/нед.), рекомендуется начинать лечение с п/к формы препарата (табл. 3) [36, 37].

Таблица 3. Биоэквивалентность метотрексата

П/о доза (мг)	Эквивалентная п/к доза (мг)	Рекомендованная п/к доза
10	8,3 (8,8–7,9)	10
15	13,2 (14–12,4)	15
20	15,3 (16,5–14,2)	15
25	17,7 (19,5–16,1)	20

Примечание: п/о – пероральная; п/к – подкожная

Назначение п/к формы МТ в качестве препарата «первого ряда» может иметь преимущества перед применением таблетированной формы в отношении как эффективности (более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (снижение частоты НЛР) и позволяет снизить потребность в назначении ГИБП [52–55]. Материалы первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность назначения п/к формы МТ с быстрой эскалацией дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) больным ранним РА с высокой активностью болезни. В таких случаях п/к введение МТ позволяет добиться ремиссии

(или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения ГК и ГИБП, а НЛР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [56, 57]. Фармакологическим обоснованием высокой эффективности п/к формы МТ (по сравнению с таблетированной формой) являются его оптимальная биодоступность и стабильный зависимый от дозы фармакокинетический профиль, особенно при назначении высоких доз МТ и их быстрой эскалации [58]. На фоне п/к введения МТ (по сравнению с пероральным (п/о)) отмечено более быстрое и выраженное накопление МТПГ в эритроцитах, коррелирующее с противовоспалительной активностью препарата [59]. Кроме того, поскольку при пероральном приеме МТ проходит путь энтеропеченочной циркуляции, состав микробиома кишечника может оказывать трудно прогнозируемое влияние на эффективность и токсичность терапии у пациентов с РА [60].

Эффективность монотерапии МТ (особенно в комбинации с ГК) не уступает эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП [61–69]. У пациентов с ранним РА при недостаточной эффективности монотерапии МТ пошаговая («step-up») интенсификация терапии МТ в комбинации с сБПВП или ГИБП (или с ингибиторами JAK) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП [70–72].

Исследования, касающиеся сравнительной эффективности лефлуномида (ЛЕФ) в сочетании с сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ) с тройной комбинированной терапией МТ+СУЛЬФ+ГК, было преждевременно прекращено из-за гастроэнтерологических НЛР в группе пациентов, получавших ЛЕФ+СУЛЬФ+ГХ [73], а тройная терапия МТ+СУЛЬФ+ГК была эффективнее, чем терапия ЛЕФ+СУЛЬФ+ГК и монотерапия ЛЕФ [74]. В то же время у пациентов с недостаточным эффектом монотерапии МТ комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГК позволяет преодолеть резистентность к монотерапии МТ и не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и этанерцептом (ЭТЦ) [75]. Не отмечено статистически значимых различий по эффективности комбинированной терапии МТ и адалимумабом (АДА) по сравнению с МТ и абатацептом (АБА) [76, 77] и МТ+АДА по сравнению с МТ и цертолизумаба пэголом (ЦЗП) [78] и МТ+ГК по сравнению с МТ+АБА, МТ+ ЦЗП и МТ+АДА [68].

Хотя согласно рекомендациям EULAR, применение ГК должно быть ограничено 3–6 мес., по данным исследования GLORIA (Glucocorticoid LOw-dose in Rheumatoid Arthritis), у пациентов пожилого возраста с РА длительное применение ГК эффективно и редко вызывает НЛР в течении 2 лет наблюдения [79]. Таким образом, вопрос об оптимальном применении ГК (начальная доза, поддерживающая доза, приемлемая длительность лечения) в комбинации с МТ остается открытым [80].

Монотерапия МТ сопоставима по эффективности с монотерапией ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-6), уступает монотерапии ингибиторами JAK [81–85], однако при сравнении эффективности монотерапии часто использовались неадекватно низкие дозы п/о МТ [86].

Комбинированная терапия МТ и ГИБП, а также МТ и ингибиторами JAK более эффективна, чем монотерапия этими препаратами [87–89]. МТ повышает эффективность ингибиторов ФНО- α (инфликсимаб и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности моноклональных антител [90],

91]. Поэтому ГИБП и тБПВП предпочтительнее применять в комбинации с МТ. При проведении комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО- α (АДА) возможно снижение дозы МТ (на 50%) [92, 93], но по данным других исследований, это приводит к ухудшению эффективности терапии [94]. Немногочисленные данные, главным образом наблюдательных исследований и регистров, свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии ГИБП и другими сБПВП [95–98].

Ведение пациентов, достигших стойкой ремиссии, должно быть максимально индивидуализированным и включает две основные стратегии: уменьшение дозы препаратов (tapering) и полную отмену терапии (withdrawal) [99]. По данным метаанализов, у пациентов с РА в ремиссии уменьшение дозы МТ ассоциируется с 10%-м снижением возможности поддержания ремиссии [100], а уменьшение дозы и отмена ГИБП приводят к развитию обострений у 32,7% и 55,3% пациентов соответственно [101].

4.2. Нежелательные лекарственные реакции

В целом частота НЛР у пациентов РА, получающих МТ, варьирует от 13 до 100% (сводная оценка – 74%), выше в первые 6 мес. от начала терапии, а частота прерывания лечения из-за развития НЛР колеблется от 2 до 38% (сводная оценка – 8%) [102]. Развитие НЛР в РПКИ регистрируется чаще (сводная оценка – 80,1%), чем в наблюдательных исследованиях (сводная оценка – 23,1%), а прерывание лечения из-за НЛР в РПКИ отмечалось реже (сводная оценка – 6,7% и 15,5% соответственно). Наиболее частыми НЛР были осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, что подчеркивает целесообразность широкого применения п/к формы МТ, реже приводящей к развитию именно гастроэнтерологических НЛР (табл. 4).

Материалы, касающиеся факторов риска развития НЛР, немногочисленны; рекомендации по их профилактике носят предварительный характер (табл. 5)

Таблица 4. Частота неблагоприятных лекарственных реакций на фоне лечения метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [102, 103]

НЛР	Частота, %
Общее число НЛР	73,8
Тяжелые НЛР	8,6
Отмена из-за НЛР	8,4
Желудочно-кишечные	
Любые	32,7
Тошнота	19,0
Боли/дискоморт в животе	9,3
Диарея	8,0
Повышение уровня печеночных ферментов	
Всего	15,1
АЛТ>1 ВГН	8,9
АЛТ>2 ВГН	4,1
АСТ	8,0
Кожно-слизистые	
Любые	24,7
Алопеция	6,3
Язвы слизистой/стоматит	7,1
Неврологические	
Любые	24,7
Головные боли	8,5
Головокружение	6,9
Легочные	
Любые	30,7
Пневмонит	0,09
Гематологические	
Анемия	3,9
Лейкопения/нейтропения	1,4
Тромбоцитопения	0,7
Панцитопения	0,3

Примечание: НЛР – неблагоприятные лекарственные реакции; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

Таблица 5. Рекомендации по профилактике и лечению неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с приемом метотрексата

Нежелательные реакции	Время развития	Рекомендации
Инфекции: • оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции продолжить, при тяжелой – прекратить лечение МТ
Желудочно-кишечные: • тошнота/рвота • язвы слизистых • анорексия • диспепсия	В любое время	Переход на п/к форму МТ; снизить дозу МТ; оптимизировать сопутствующую терапию (НПВП и др.)
Пост-дозовые реакции	В любое время	Перейти на дробный прием МТ (через 12 часов)
Гематологические: • лейкопения • нейтропения • тромбоцитопения • анемия	В любое время Увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и при назначении других препаратов с антифолатными свойствами	Противопоказано применение ко-тримоксазола (сульфаметоксазол и триметоприм)
Кожная сыпь	В начале лечения Идиосинкразия	Снижение дозы МТ; при выраженной кожной сыпи – прекратить лечение
Поражение печени	Риск увеличен у лиц с избыточным весом, пожилого возраста, при злоупотреблении алкоголем, носительстве вируса гепатита В и С, использовании других гепатотоксических препаратов, включая НПВП	Снизить дозу или отменить НПВП Прерывание лечения рекомендуется: • у пациентов, принимающих алкоголь, • при активной инфекции вирусом гепатита В и С

Примечание: МТ – метотрексат; п/к – подкожный; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Серопозитивность по РФ, высокие значения индекса массы тела и НАQ ассоциируются с прерыванием лечения из-за НЛР, а серонегативность по АЦЦП, курение, гиперкреатинемия [103–108] и, вероятно, сопутствующий сахарный диабет (СД) 2-го типа, метаболический синдром (МС), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [109, 110] – с риском повышения концентрации печеночных ферментов. Прием фолиевой кислоты может предотвращать развитие НЛР, в первую очередь гастроэнтерологических и, вероятно, печеночных [41, 111, 112].

В настоящее время проблема гепатотоксичности МТ рассматривается в контексте сопутствующей НАЖБП [113, 114]. По данным метаанализа, в который были включены материалы 32 исследований ($n=13777$), применение МТ ассоциировалось с увеличением общего числа печеночных НЛР (относительный риск (ОР) – 2,16; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,73–2,77), умеренных (ОР=2,16; 95% ДИ: 1,67–2,79) и выраженных (ОР=2,63; 95% ДИ: 1,90–3,64) [115], однако не приводило к увеличению риска печеночной недостаточности, цирроза печени или печеночной летальности (ОР=0,12; 95% ДИ: 0,001–1,09). По данным РПКИ, в которое вошли пациенты с метаболическим синдромом, лечение МТ ассоциировалось с увеличением концентрации печеночных ферментов по сравнению с плацебо [109]. Однако лечение МТ не приводило к увеличению эластичности ткани печени (Фиброскан), а развитие гепатотоксичности не зависело от длительности приема и кумулятивной дозы МТ [116, 117]. Факторами риска печеночной патологии были СД 2-го типа, а также, вероятно, регулярный прием НПВП.

4.3. Коморбидная патология

При РА наблюдается развитие широкого спектра системных (экстраартикулярных) проявлений [118, 119] и коморбидных заболеваний [120–122], среди которых особое внимание привлекают сердечно-сосудистая патология [123, 124] и поражение легких [125, 126], связанные как с воспалительной активностью РА, так и с эффектами противовоспалительной терапии, в первую очередь ГК и НПВП.

Раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов – характерное осложнение РА, являющееся важной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов [124]. В настоящее время доказано, что лечение МТ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности [127–132]. Положительные сердечно-сосудистые эффекты МТ связаны с противовоспалительным действием препарата, активацией цитопротективных сигнальных путей, нормализацией обратного транспорта холестерина и др. [9, 133]. Необходимо подчеркнуть, что применение ингибиторов JAK, несмотря на высокую эффективность, ассоциируется с нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов старше 65 лет и имеющих факторы риска сердечно-сосудистой патологии [134, 135].

До недавнего времени роль МТ в развитии поражения легких при РА оставалась предметом дискуссий, в первую

очередь в связи с возможностью развития лекарственно-индуцированного пневмонита («метотрексатное легкое»). Поэтому поражение легких при РА рассматривалось как относительное противопоказание для назначения МТ. Однако недавние исследования показали, что применение МТ не ассоциируется с увеличением риска развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и даже может способствовать замедлению прогрессирования этой патологии [136–146]. В то же время при наличии факторов риска развития лекарственно-индуцированного пневмонита (низкий вес, хроническая почечная недостаточность, нарушение функции легких, признаки «сотового легкого» по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) лёгких) лечение МТ следует назначать с осторожностью, а тяжелое течение ИЗЛ является противопоказанием для назначения МТ [147–149].

Частота СД 2-го типа при РА колеблется от 6 до 20%, риск его развития на 23% выше, чем в популяции [150–154], наличие СД 2-го типа ассоциируется с сердечно-сосудистой летальностью [122]. Материалы метаанализа свидетельствуют о том, что прием МТ приводил к статистически значимому снижению риска развития СД 2-го типа у пациентов с РА (ОР=0,48) [155], а по данным другого исследования – к улучшению клубочковой фильтрации [156].

На популяционном уровне применение МТ ассоциируется со снижением потребности в протезировании крупных суставов [157, 158], особенно у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа [159].

В период пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) лечение МТ безопасно, не требует модификации [160], не ассоциируется с нарастанием риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), тяжелым течением COVID-19 [161, 162].

Завершая обсуждение перспектив применения МТ при РА, следует подчеркнуть, что, по данным метаанализа, лечение МТ ассоциируется со снижением общей летальности (ОР=0,59; $p<0,001$), сердечно-сосудистой летальности (ОР=0,72; $p=0,031$) и летальности, связанной с ИЗЛ (ОР=0,44; $p=0,037$) [163].

Таким образом, МТ занимает уникальное место в лечении РА. Можно надеяться, что внедрение рекомендаций АРР в клиническую практику позволит врачам-ревматологам повысить качество ведения пациентов и тем самым улучшить исходы РА в отношении не только инвалидности, но и жизненного прогноза.

Прозрачность исследования

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726
- 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- 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):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023
- Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis – A review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2228-2234. doi: 10.1111/bcp.14057
- Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient? – MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med*. 2019;8(4):515. doi: 10.3390/jcm8040515
- Giollo A, Fuzzi E, Doria A. Methotrexate in early rheumatoid arthritis: Is the anchor drug still holding? *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103031. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103031
- Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:113074. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074
- Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):145-154. doi: 10.1038/s41584-020-0373-9
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
- Valerio V, Kwok M, Loewen H, Winkler J, Mody GM, Scuccimarrì R, et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1259-1271. doi: 10.1007/s10067-020-05363-2
- Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:42. doi: 10.1186/s41927-019-0090-7
- Combe B, Landewe R, Daïen CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
- Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):357-375. doi: 10.1111/1756-185X.13513
- Katchamart W, Bourré-Tessier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP, et al.; Canadian 3e Initiative Consensus Group. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1422-1430. doi: 10.3899/jrheum.090978
- Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al.; Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559-1582. doi: 10.3899/jrheum.110207
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012
- Duarte AC, Santos-Faria D, Gonçalves MJ, Sepriano A, Mourão AF, Duarte C, et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases – 2016 update. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(2):127-140.
- Ledingham J, Gullick N, Irving K, Gorodkin R, Aris M, Burke J, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):865-868. doi: 10.1093/rheumatology/kew479
- Tornero Molina J, Calvo Alén J, Ballina J, Belmonte MÁ, Blanco FJ, Caracuel MÁ, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(3):142-149. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martínez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatology

- gists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086-1093. doi: 10.1136/ard.2008.094474
31. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Proulx L, et al. Canadian Rheumatology Association living guidelines for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2022;49(10):1092-1099. doi: 10.3899/jrheum.220209
 32. Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):135-150. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.10.002
 33. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53. doi: 10.1007/s00393-018-0481-y
 34. Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis: secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):21-35. doi: 10.1093/mr/roac017
 35. Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, et al.; Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):31-40. doi: 10.1080/14397595.2018.1472358
 36. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2012;51(Прил):1-24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: Place of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl):1-24 (In Russ.)].
 37. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ Лукина ГВ, Жилыев ЕВ, Амирджанова ВН, и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477-494. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
 38. Tornero-Molina J, Alperi-López M, Castellví I, de Agustín-de Oro JJ, Escudero A, García-Vicuña R, et al. Experts document on methotrexate use in combined therapy with biological or targeted synthetic disease modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(1):33-41. doi: 10.1016/j.reumae.2020.08.009
 39. Tanaka Y. Subcutaneous injection of methotrexate: Advantages in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2022;roac156. doi: 10.1093/mr/roac156
 40. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:67-79. doi: 10.2147/OARRR.S131668
 41. Bramley D. What dose of folic acid to use with methotrexate in rheumatoid arthritis? *Drug Ther Bull.* 2021;59(7):103-106. doi: 10.1136/dtb.2020.000061
 42. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5
 43. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241
 44. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(9):1464-1473. doi: 10.1002/art.42140
 45. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
 46. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
 47. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, Burgers LE, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: An increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):867-873. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
 48. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-1432. doi: 10.1002/art.22525
 49. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Brief report: Clinical trials aiming to prevent rheumatoid arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification: A trial of methotrexate versus placebo in undifferentiated arthritis as an example. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):926-931. doi: 10.1002/art.40062
 50. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):638-641. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
 51. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, Dakkak YJ, Burgers LE, Boer AC, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2022;400(10348):283-294. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01193-X
 52. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221823. doi: 10.1371/journal.pone.0221823
 53. Otón T, Carmona L, Loza E, Rosario MP, Andreu JL. Use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(4):207-226. doi: 10.1016/j.reumae.2020.11.006
 54. Gaujoux-Viala C, Hudry C, Zinovieva E, Herman-Demars H, Flipo RM. MTX optimization or adding bDMARD equally improve disease activity in rheumatoid arthritis: Results from the prospective study STRATEGIE. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):270-280. doi: 10.1093/rheumatology/keab274
 55. Li CKH, Baker K, Jones T, Coulson E, Roberts A, Birrell F. Safety and tolerability of subcutaneous methotrexate in routine clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(9):1306-1311. doi: 10.1002/acr.24334
 56. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):138-144. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV,

- Kanonirova MA, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-144 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
57. Муравьев ЮВ, Гріднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):371-374 [Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371-374 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374
 58. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549-1551. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
 59. Hebing RC, Lin M, Bulatovic Calasan M, Muller IB, Mahmoud S, Heil S, et al. Pharmacokinetics of oral and subcutaneous methotrexate in red and white blood cells in patients with early rheumatoid arthritis: The methotrexate monitoring trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec 21;ard-2022-223398. doi: 10.1136/ard-2022-223398
 60. Artacho A, Isaac S, Nayak R, Flor-Duro A, Alexander M, Koo I, et al. The pretreatment gut microbiome is associated with lack of response to methotrexate in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):931-942. doi: 10.1002/art.41622
 61. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):406-415. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
 62. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: A double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
 63. Emery P, Bingham CO 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):96-104. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209057
 64. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
 65. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):511-520. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
 66. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, De Cock D, Van der Elst K, Joly J, et al.; CareRA study group. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: Two-year results of CareRA. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2284-2294. doi: 10.1093/rheumatology/kez213
 67. Emery P, Horton S, Dumitru RB, Naraghi K, van der Heijde D, Wakefield RJ, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: The VEDERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):464-471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216539
 68. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: Phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
 69. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9636):375-382. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4
 70. Soubrier M, Puéchal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: Data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429-1434. doi: 10.1093/rheumatology/kep261
 71. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al.; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-2835. doi: 10.1002/art.34498
 72. Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Emery P, Sainsbury I, Florentinus S, et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):289-292. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211871
 73. Stouten V, Joly J, De Cock D. Sustained effectiveness after remission induction with methotrexate and step-down glucocorticoids in patients with early rheumatoid arthritis following a treat-to-target strategy after 2 years. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2017*. 2017.
 74. Register KA, Cannella AC, Mikuls TR. Leflunomide, sulfasalazine and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis: efficacious but poorly tolerated. *Arthritis and Rheumatology Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2016*. 2016.
 75. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al.; CSP 551 RACAT Investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-318. doi: 10.1056/NEJMoa1303006
 76. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28-38. doi: 10.1002/art.37711
 77. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
 78. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXCELERATE study. *Lancet*. 2016;388(10061):2763-2774. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8
 79. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957

80. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238-250. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238-250 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
81. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897-1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203485
82. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
83. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
84. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барicitиниб: 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
85. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
86. Durán J, Bockorny M, Dalal D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1595-1598. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
87. Tarp S, Jørgensen TS, Furst DE, Dossing A, Taylor PC, Choy EH, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):958-966. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.002
88. Delpech C, Laborne FX, Hilliquin P. Comparison of biological agent monotherapy and associations including disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Literature review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Med*. 2022;12(1):286. doi: 10.3390/jcm12010286
89. Liu L, Yan YD, Shi FH, Lin HW, Gu ZC, Li J. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:977265. doi: 10.3389/fimmu.2022.977265
90. Gehin JE, Goll GL, Brun MK, Jani M, Bolstad N, Syversen SW. Assessing immunogenicity of biologic drugs in inflammatory joint diseases: Progress towards personalized medicine. *BioDrugs*. 2022;36(6):731-748. doi: 10.1007/s40259-022-00559-1
91. Kriekkaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Mélédo G, Balsa A, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155
92. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1037-1044. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769
93. Tamai H, Ikeda K, Miyamoto T, Taguchi H, Kuo C-F, Shin K, et al. Reduced versus maximum tolerated methotrexate dose concomitant with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (MIRACLE): A randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e215-e224. doi: 10.1016/s2665-9913(23)00070-x
94. Kaeley GS, Evangelisto AM, Nishio MJ, Goss SL, Liu S, Kalabic J, et al. Methotrexate dosage reduction upon adalimumab initiation: Clinical and ultrasonographic outcomes from the randomized noninferiority MUSICA trial. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1480-1489. doi: 10.3899/jrheum.151009
95. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1856-1862. doi: 10.1136/ard.2008.098467
96. Alten R, Burkhardt H, Feist E, Krüger K, Rech J, Rubbert-Roth A, et al. Abatacept used in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs: A descriptive analysis of data from interventional trials and the real-world setting. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1. doi: 10.1186/s13075-017-1488-5
97. Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, Hernández MV, Reina D, Corominas H, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123392. doi: 10.1371/journal.pone.0123392
98. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Pirilä L, Kauppi M, Uutela T, Varjolahti-Lehtinen T, et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(5):359-363. doi: 10.1080/03009742.2016.1234641
99. Maassen JM, van Ouwkerk L, Allaart CF. Tapering of disease-modifying antirheumatic drugs: An overview for daily practice. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:659-670.
100. Meng CF, Rajesh DA, Jannat-Khah DP, Jivanelli B, Bykerk VP. Can patients with controlled rheumatoid arthritis taper methotrexate from targeted therapy and sustain remission? A systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2023;50(1):36-47. doi: 10.3899/jrheum.220152
101. Uhrenholt L, Christensen R, Dinesen W, Liboriussen C, Andersen S, Dreyer L, et al. Tapering and withdrawal of biologics or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/tapering-and-withdrawal-of-biologics-or-targeted-synthetic-disease-modifying-antirheumatic-drugs-in-patients-with-inflammatory-arthritis-a-systematic-review-and-meta-analyses-of-randomised-trials/> (Accessed: 13th May 2023).
102. Sherbini AA, Sharma SD, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM. Prevalence and predictors of adverse events with methotrexate mono- and combination-therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4001-4017. doi: 10.1093/rheumatology/keab304
103. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL; RAMS Co-Investigators; Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: Results from a nationwide UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3930-3938. doi: 10.1093/rheumatology/keab917
104. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, May; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated

- with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1044-1048. doi: 10.1136/ard.2008.106617
105. de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, Pluijm SM, Čalasan MB, Weel AE, May methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):408-414. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
 106. Bluett J, Sergeant JC, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM, Risk factors for oral methotrexate failure in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a UK prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):50. doi: 10.1186/s13075-018-1544-9
 107. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):57-62. doi: 10.1136/ard.2008.088237
 108. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, van Groenendaël JH, de Sonnaville PB, Kerstens PJ, May Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):585-590. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8
 109. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, May Adverse effects of low-dose methotrexate: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(6):369-380. doi: 10.7326/M19-3369
 110. Mori S, Arima N, Ito M, Fujiyama S, Kamo Y, Ueki Y. Non-alcoholic steatohepatitis-like pattern in liver biopsy of rheumatoid arthritis patients with persistent transaminitis during low-dose methotrexate treatment. *PLoS One.* 2018;13(8):e0203084. doi: 10.1371/journal.pone.0203084
 111. Onda K, Honma T, Masuyama K. Methotrexate-related adverse events and impact of concomitant treatment with folic acid and tumor necrosis factor- α inhibitors: An assessment using the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2023;14:1030832. doi: 10.3389/fphar.2023.1030832
 112. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1049-1060. doi: 10.3899/jrheum.130738
 113. Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, Vuitton L, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(2):96-110. doi: 10.1038/s41584-022-00883-4
 114. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chitkara P, Singh S, Loomba R. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 5:S1542-3565(23)00164-7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.021
 115. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):156-162. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003
 116. Cheema HI, Haselow D, Dranoff JA. Review of existing evidence demonstrates that methotrexate does not cause liver fibrosis. *J Investig Med.* 2022;70(7):1452-1460. doi: 10.1136/jim-2021-002206
 117. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023;78(5):989-997. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.034
 118. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
 119. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol.* 2022;13:1051082. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051082
 120. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med.* 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
 121. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501
 122. Ruscitti P, Di Muzio C, Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Navarini L, et al. Cardiometabolic multimorbidity may identify a more severe subset of rheumatoid arthritis, results from a "real-life" study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(14):e33362. doi: 10.1097/MD.00000000000033362
 123. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0
 124. 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
 125. McDermott GC, Doyle TJ, Sparks JA. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):284-291. doi: 10.1097/BOR.0000000000000787
 126. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):517-534 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
 127. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):70-79. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
 128. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
 129. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
 130. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427
 131. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24579. doi: 10.1097/MD.00000000000024579
 132. Solomon DH, Giles JT, Liao KP, Ridker PM, Rist PM, Glynn RJ, et al.; TARGET Trial Consortium. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: A randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):324-330. doi: 10.1136/ard-2022-223302
 133. Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Erre GL. Methotrexate and cardiovascular protection: Current evidence and future

- directions. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2017;9. doi: 10.1177/1179559X17741289
134. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927
 135. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173-184. doi: 10.1002/acr2.11232
 136. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-812. doi: 10.1002/art.38322
 137. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-860. doi: 10.3899/jrheum.150674
 138. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020
 139. Robles-Pérez A, Luburich P, Bolivar S, Dorca J, Nolla JM, Molina-Molina M, et al. A prospective study of lung disease in a cohort of early rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15640. doi: 10.1038/s41598-020-72768-z
 140. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327
 141. Li L, Liu R, Zhang Y, Zhou J, Li Y, Xu Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457-1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1
 142. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466
 143. Rojas-Serrano J, González-Velázquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):68-71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
 144. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, Pérez-Dorame R, Mateos-Toledo H, Mejía M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5
 145. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):43-52
 146. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086-1091. doi: 10.1136/ard.2009.120626
 147. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
 148. Conway R, Nikiphorou E. Treating interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – The embers of hope. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3589-3590. doi: 10.1093/rheumatology/keaa516
 149. Sparks JA, Dellaripa PF, Glynn RJ, Paynter NP, Xu C, Ridker PM, et al. Pulmonary adverse events in patients receiving low-dose methotrexate in the randomized, double-blind, placebo-controlled cardiovascular inflammation reduction trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2065-2071. doi: 10.1002/art.41452
 150. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, Zink A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: Results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):329-336. doi: 10.1093/rheumatology/kex414
 151. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Bartoloni E, Bugatti S, Erre GL, Fornaro M, et al. Clinical features of diabetes mellitus on rheumatoid arthritis: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) study group. *J Clin Med*. 2023;12(6):2148. doi: 10.3390/jcm12062148
 152. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
 153. Di Muzio C, Cipriani P, Ruscitti P. Rheumatoid arthritis treatment options and type 2 diabetes: Unravelling the association. *BioDrugs*. 2022;36(6):673-685. doi: 10.1007/s40259-022-00561-7
 154. Nam SH, Kim M, Kim YJ, Ahn SM, Hong S, Lee CK, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus associated with antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2109. doi: 10.3390/jcm11082109
 155. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637
 156. Sparks JA, Vanni KMM, Sparks MA, Xu C, Santacroce LM, Glynn RJ, et al. Effect of low-dose methotrexate on eGFR and kidney adverse events: A randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(12):3197-3207. doi: 10.1681/ASN.2021050598
 157. Asai S, Kojima T, Oguchi T, Kaneko A, Hirano Y, Yabe Y, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(10):1363-1370. doi: 10.1002/acr.22596
 158. Asai S, Takahashi N, Funahashi K, Yoshioka Y, Takemoto T, Terabe K, et al. Concomitant methotrexate protects against total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2255-2260. doi: 10.3899/jrheum.150410
 159. Xu C, Yong MY, Koh ET, Dalan R, Leong KP; and the TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. The impact of diabetes mellitus on treatment and outcomes of rheumatoid arthritis at 5-year follow-up: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(3):rkab077. doi: 10.1093/rap/rkab077
 160. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, et al. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

161. Ganjei Z, Faraji Dana H, Ebrahimi-Dehkordi S, Alidoust F, Bahmani K. Methotrexate as a safe immunosuppressive agent during the COVID-19 pandemic. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108324. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108324
162. Schälter F, Dürholz K, Bucci L, Burmester G, Caporali R, Figueredo C, et al. Does methotrexate influence COVID-19 infection? Case series and mechanistic data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):166. doi: 10.1186/s13075-021-02464-4
163. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang JA. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152031. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152031

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Олюнин Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>
Муравьев Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Зонина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>
Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Пчельникова П.И. ORCID: <https://orcid.org/>

Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя

Б.С. Белов¹, Е.С. Аронова¹, Г.И. Гриднева¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.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: Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Принята 30.06.2023
Принята 11.07.2023

В течение трех лет, прошедших с начала пандемии COVID-19, было выявлено большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Среди последних важную позицию занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), к которым относится ревматоидный артрит (РА). Пациенты с РА составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации, и летального исхода. В статье представлены новые данные, касающиеся особенностей течения и исходов COVID-19 у больных РА. Приведены литературные и собственные данные о постковидном синдроме в этой группе пациентов. Обоснована необходимость вакцинации от SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, в том числе с РА. Обозначены перспективы дальнейшего изучения особенностей COVID-19 у больных РА.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция, постковидный синдром, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):450–457.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND COVID-19: THREE YEARS LATER

Boris S. Belov¹, Evgeniya S. Aronova¹, Galina I. Gridneva¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

During the three years that have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic, many new fundamental and medical problems have been discovered regarding the relationship between the viral infection and many common chronic non-infectious diseases. Among the latter, an important position is occupied by immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), which include rheumatoid arthritis (RA). To date, there is no doubt that patients with RA are at risk for SARS-CoV-2 infection, a severe course of infection that necessitates hospitalization and death. The article presents current data on the course and outcomes of COVID-19 in patients with RA. The literature and own data on postcovid syndrome in this group of patients are presented. The necessity of vaccination against SARS-CoV-2 in patients with IIRD, including those with RA, was substantiated. The prospects for further study of the features of COVID-19 in patients with RA are outlined.

Key words: COVID-19, infection, post-COVID syndrome, rheumatoid arthritis, immunoinflammatory rheumatic diseases, bDMARDs, DMARDs

For citation: Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: Three years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):450–457 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-450-457

В декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 (coronavirus disease-2019). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). С момента первой вспышки инфекция быстро распространилась по миру, вследствие чего 30.01.2020 ВОЗ объявила ее распространение чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. По данным ВОЗ, на сегодняшний день насчитывается более 766 млн верифицированных случаев COVID-19 и почти 7 млн смертельных исходов [1].

Развитие пандемии COVID-19 привлекло внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний

человека. Сразу стало очевидным, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеет немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и способствует совершенствованию их терапии [2, 3]. В течение трех лет, прошедших 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.

Эпидемиология

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с ИВРЗ, включая ревматоидный артрит (РА), составляют группу риска

в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации (в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), и летального исхода (табл. 1).

По данным метаанализа, пациенты с ИВРЗ имеют более высокий риск заражения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) – 1,53; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,16–2,01) и смертности (ОШ=1,74; 95% ДИ: 1,08–2,80) по сравнению с общей популяцией [19]. Анализ материалов OpenSAFELY показал, что летальность у пациентов с РА, системной красной волчанкой и псориазом статистически значимо превышала популяционную (ОШ=1,30; 95% ДИ: 1,21–1,38) [20]. Нарастание восприимчивости к SARS-CoV-2 (как и к сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), а также более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИВРЗ могут быть обусловлены активностью иммуновоспалительного процесса, тяжестью необратимого повреждения внутренних органов, пожилым возрастом пациентов и характером коморбидной патологии (наблюдаемой чаще, чем в популяции) [21–23]. N.J. Patel и соавт. [24] продемонстрировали более высокую выраженность поражения легких, оцениваемую с помощью машинного алгоритма при рентгенографии у пациентов с ИВРЗ, страдавших COVID-19, по сравнению с популяционными данными. При анализе медицинской документации госпитализированных больных отмечено, что у пациентов с ИВРЗ чаще возникали тяжелые осложнения COVID-19, в том числе COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром [25]. Наряду с указанными факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИВРЗ тяжелое течение COVID-19 и летальность также связаны с иммуносупрессивной терапией – в первую очередь глюкокортикоидами (ГК) [7, 26], анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ) [8, 9, 27] и ингибиторами янус-киназы (JAK, Janus kinase) [19]. По данным Германского регистра COVID-19-RMD, включавшего 2274 пациента с ИВРЗ (в т. ч. 1050 – с РА), риск тяжелого течения COVID-19 нарастал в зависимости от активности заболевания и дозы ГК. Применение многомерной порядковой логистической регрессии с использованием модели пропорциональных шансов показало статистически значимое нарастание развития худшего исхода COVID-19 у больных с умеренной/высокой активностью заболевания при лечении ГК в дозах 1–10 мг/сут. (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,5–3,7). Назначение ГК в суточных дозах >10 мг у аналогичных пациентов повышало вероятность худшего исхода инфекции более чем в 2 раза (ОШ=5,3; 95% ДИ: 2,5–10,9). При сопоставлении с монотерапией МТ применение иммунодепрессантов (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин А) было связано с более высокой степенью тяжести COVID-19 (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,9). Подобная взаимосвязь также выявлена при лечении ингибиторами JAK (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,1–2,7). Максимальная вероятность развития худшего исхода COVID-19 была обнаружена для РТМ (ОШ=5,4; 95% ДИ: 3,3–8,8). С другой стороны, лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО- α) ассоциировалось со снижением риска тяжелого течения COVID-19 [28].

Накопленные в первые годы пандемии данные позволили в дальнейшем провести исследования в группах пациентов, стратифицированных по ревматическим нозологиям, в том числе больных РА. По данным ряда

исследователей, более 20 млн пациентов в мире, страдающих РА, как минимум один раз были инфицированы SARS-CoV-2 с момента начала пандемии COVID-19. Было показано, что пациенты с РА, аналогично больным ИВРЗ в целом имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 в связи с иммунопатологическими нарушениями в рамках основного заболевания, проводимой противоревматической терапией, включая прием ГК и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и сопутствующей патологией [29]. Кроме того, РА ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, включая повышенную частоту госпитализации [10], развитие венозной тромбоземболии и сепсиса [15], а также летального исхода [15, 30]. По данным В.Р. England и соавт. [10], риск COVID-19 у пациентов с РА оказался на 25% выше, чем у сопоставимых пациентов без РА (скорректированный коэффициент риска (сКР) – 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,39). При этом указанные риски у пациентов с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и/или ревматоидного фактора (РФ) не превышали таковые у больных серонегативным РА. В то же время G. Figueo-Raga и соавт. [31] в ходе ретроспективного сравнительного многоцентрового когортного исследования показали, что больные РА, серопозитивные по РФ и АЦЦП, и пациенты с активным эрозивным артритом имели более высокий внутригрупповой риск госпитализации или летального исхода в результате COVID-19 (относительный риск (ОР) – 1,97; 95% ДИ: 1,58–2,46 и ОР=1,93; 95% ДИ: 1,41–2,63 соответственно). В целом при сравнении с группой контроля (общая популяция) больные РА имели более высокий риск вышеуказанных событий (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,45–2,10). Кроме того, риск тяжелого течения COVID-19 был выше у пациентов с РА, осложненным интерстициальным заболеванием легких (ОР=2,50; 95% ДИ: 1,66–3,77). При оценке заболеваемости COVID-19 у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА в общей популяции сКР вероятного/подтвержденного или подтвержденного COVID-19 составил 1,19 (95% ДИ: 1,05–1,36) и 1,42 (95% ДИ: 1,01–1,95) соответственно [32]. Исследование особенностей течения COVID-19 у больных РА, проведенное в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показало, что у 37,5% больных РА с COVID-19 в целом потребовалось стационарное лечение, а в 12,5% случаев COVID-19 протекал с осложнениями [33].

Некоторые противоревматические препараты, в том числе ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП, могут влиять на противоинфекционный иммунитет пациентов с РА и повышать их восприимчивость к COVID-19. Среди больных РА, получавших БПВП и ГИБП в сочетании с ГК, отмечены максимальные риски как развития COVID-19 (сКР=1,66; 95% ДИ: 1,36–2,03), так и госпитализации/летального исхода, обусловленных данной инфекцией (сКР=2,12; 95% ДИ: 1,48–3,03) [10].

При анализе базы данных Глобального ревматологического альянса установлено, что больные (включая больных РА), получающие РТМ и высокие дозы ГК (>10 мг/сут. в эквиваленте по преднизолону), подвержены большому риску тяжелого течения COVID-19 [8]. В то же время применение некоторых ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО- α , ассоциировалось со снижением тяжести течения COVID-19 и частоты госпитализации [7]. Результаты другого когортного исследования показали, что пациенты с РА, получавшие РТМ и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6,

Таблица 1. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и ревматоидным артритом

Авторы [источник]	Тип исследования	Заболевания (абс.)	Течение и исходы
Haberman R.H. et al. [4]	Проспективное когортное	РА (n=47), СпА (n=56)	Госпитализация – 26%; летальность – 4%. Риск госпитализации: ГК (ОШ=26,22); иJAK (ОШ=10,23)
Conway R. et al. [5]	Регистр C-19-GRA	РА (n=37), другие РМЗ (n=74)	Госпитализация – 45,6%; летальность – 9,6%. Риск госпитализации: возраст (ОШ=1,06); коморбидность (ОШ=1,93); ГК (ОШ=15,01)
D’Silva K.M. et al. [6]	Многоцентровое	РА (n=1181), другие САРЗ (n=1198)	Риск госпитализаций (ОР=1,14), поступление в ОРИТ (ОР=1,320), ОПН (ОР=1,81), венозный тромбоз (ОР=1,74). Отсутствие риска ИВЛ и летальности
Gianfrancesco M. et al. [7]	Регистр C-19-GRA	РА (n=230), другие РМЗ (n=370)	Госпитализация – 46%, летальность – 9%. Риск госпитализации: GK≥10 мг/сут. (ОШ=2,05). Отсутствие связи: монотерапия сБПВП, комбинированная терапия БПВП с ГИБП и тБПВП, прием НПВП. Снижение риска госпитализации: лечение иФНО-α (ОШ=0,40)
Strangfeld A. et al. [8]	Регистр C-19-GRA	РА (n=1394), другие РМЗ (n=2335)	Госпитализация – 49,0%, летальность – 10,5%. Риск летальности (по сравнению с монотерапией МТ): пожилой возраст (ОР=3,0), мужской пол (ОР=1,46), КВЗ (ОР=1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (ОР=1,68), прием ГК ≥10 мг/сут. (ОР=1,69); высокая/умеренная активность (ОР=1,87), лечение РТМ (ОР=4,04), иммуносупрессивными препаратами (АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА; ОР=2,22), отсутствие приема БПВП (ОР=2,11)
Sparks J.A. et al. [9]	Регистр C-19-GRA	РА (n=2896)	Госпитализация – 21%, летальность – 5,5%. Тяжелое течение (по сравнению с лечением иФНО-α): РТМ (ОР=4,15); иJAK (ОР=2,06). Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6
England B.R. et al. [10]	Когортное	РА (n=33886); контроль (n=33886)	Риск заболеть COVID-19 (HR=1,25). Риск госпитализации или летальности (HR=1,35). Риск госпитализации или летальности: прием ГИБП/тБПВП и ГК (HR=2,12).
Marques C.D.L. et al. [11]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное	РА (n=95), другие РМЗ (n=239)	Госпитализация – 33%, пребывание в ОРИТ – 15%, ИВЛ – 10,5%, летальность – 8,4%. Риск летальности: пульс-терапия МП или ЦФ
Cordtz R. et al. [12]	Когортное	РА (n=29440), другие РМЗ (n=28612), популяционный контроль (4,54 млн)	РА: риск госпитализаций (HR=1,72) и тяжелого течения COVID-19 (HR=1,43)
FAI2R/SFR/SNFM/ SOFREMI/CR/IMIDIATE Consortium and Contributors [13]	Когортное	РА (n=213), другие РМЗ (n=481)	Тяжелое течение – 12,5%, госпитализация – 37,0%, летальность – 8,3%. Риск летальности (ОШ=1,45). Тяжелое течение COVID-19: возраст (ОШ=1,08), АГ (ОШ=1,86), ИМТ (ОШ=1,07), прием ГК (ОШ=1,97), ММФ (ОШ=6,6), РТМ (ОШ=4,21)
Hasseli R. et al. [14]	Регистр	РА (n=225), другие РМЗ (n=243)	Риск госпитализации: возраст >65 лет (ОШ=2,24), КВЗ (ОШ=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (ОШ=2,97), ОПН (ОШ=2,96), умеренная/высокая активность (ОШ=1,96), прием ГК (>5 мг/сут.) (ОШ=3,67)
Raiker R. et al. [15]	Сравнительное когортное	РА (n=9730), контроль (n=656979; COVID-19)	Увеличение риска летальности (ОР=2,11), госпитализации (ОР=1,60), ОИТ (ОР=1,86), ИВЛ (ОР=1,62), ОРДС (ОР=1,89), ОПН (ОР=2,13), тяжелого течения COVID-19 (ОР=1,89), ишемического инсульта (ОР=2,62), венозных тромбозов (ОР=2,30), сепсиса (ОР=1,97) Риск госпитализаций: связан с лечением РТМ (ОР=1,78), ингибиторами ИЛ-6 (ОР=1,5).
Bower H. et al. [16]	Национальный мультирегистр	РА (n=53455); другие ХА (n=57112), популяционный контроль (n=484 277)	Госпитализация (всего): РА (HR=1,21); другие ХА (HR=1,16); РТМ (HR=1,25). Госпитализация (COVID-19): РА (HR=1,40); другие ХА (HR=1,20); РТМ (HR=1,03), иJAK (HR=2,72). Поступление в ОРИТ (COVID-19): РА (HR=1,53). Летальность (всего): РА (HR=1,18); РТМ (HR=2,52), иJAK (HR=1,30). Летальность (COVID-19): РА (HR=1,27); РТМ (HR=3,20), иJAK (HR=10,03).
Bournia V.K. et al. [17]	Национальный регистр	РА (n=40014), другие ИВРЗ (n=34956), популяционный контроль (n=200070)	РА: заболеваемость (IRR=1,33), госпитализация (ОШ=1,55), летальность (ОШ=1,47),
Izadi Z. et al. [18]	Когортное	РА (n=2146), другие ИОВЗ (n=3931)	Госпитализация/летальный исход (группа сравнения – иФНО-α): иФНО-α + АЗА/6-меркаптопурин (ОШ=1,74), АЗА/6-меркаптопурин (ОШ=1,84), МТ (ОШ=2,0), иJAK (ОШ=1,82)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; ГК – глюкокортикоиды; ОШ – отношение шансов; иJAK – ингибиторы янус-киназы (Janus kinase); C19-GRA – врачебный регистр Глобального Альянса ревматологов по борьбе с COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry); РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОР – относительный риск; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные базисные препараты; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; МТ – метотрексат; КВЗ – кардио-васкулярные заболевания; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; АБЦ – абатацет; ИЛ – интерлейкин; HR – отношение рисков (hazard ratio); АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХА – хронический артрит; IRR – коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio); ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания

госпитализировались чаще, чем пациенты, получавшие ингибиторы ФНО- α . В то же время между больными, получавшими ингибиторы JAK, блокатор костимуляции Т-клеток – абатацепт (АБА) – и ингибиторы ФНО- α , различий по указанному показателю не получено [15]. По данным когортного исследования N. Singh и соавт. [34], для пациентов с РА, получавших РТМ, при развитии COVID-19 отмечен более высокий риск госпитализации (скорректированный относительный риск (сОР) – 2,1; 95% ДИ: 1,5–3,0), в т. ч. в ОРИТ (сОР=5,2; 95% ДИ: 1,8–15,4), а также необходимости в ИВЛ (сОР=2,7; 95% ДИ: 1,4–5,5) по сравнению с больными, получавшими только БПВП.

Таким образом, РА и сопутствующие ему факторы могут влиять на заболеваемость этих пациентов инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и отягощать течение последней.

Патогенез

Патогенетические механизмы, лежащие в основе COVID-19, сложны и требуют дальнейшего изучения. К настоящему времени известно, что COVID-19 не только протекает как острое респираторное заболевание, но также приводит к вирус-индуцированной дисрегуляции врожденного и приобретенного иммунитета, которая характерна для ИВРЗ [3, 35–37]. Для обоих этих состояний характерны такие общие черты, как коагулопатия («тромбовоспаление»), гиперпродукция широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления, а также системная воспалительная реакция [3]. Более подробно проблемы общности патогенеза COVID-19 и ИВРЗ (в т. ч. РА) рассмотрены на страницах журнала ранее [3, 37]

Фармакотерапия

Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и наличие общих путей патогенеза послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые традиционно применяются для лечения ИВРЗ [38–41]. Эта информация представляется особенно актуальной, поскольку существующие противовирусные препараты не показали статистически значимого увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [42].

На ранних этапах пандемии SARS-CoV-2 для лечения инфицированных пациентов предлагались гидроксихлорохин, ГК, ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ИЛ-1, ингибиторы JAK, колхицин и т. д. Однако большая часть препаратов-кандидатов не показала должной эффективности в клинической практике, а результаты рандомизированных клинических исследований оказались противоречивыми. К моменту написания этой статьи для лечения COVID-19 в РФ рекомендованы следующие препараты: ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра), ингибиторы JAK (барицитиниб, тофацитиниб, упадаци-тиниб) и ГК в форме раствора для инъекций (метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон) [43, 44]. Спустя три года после начала пандемии, учитывая сложный патогенез новой коронавирусной инфекции, по-прежнему нет достаточных оснований полагать, что существует

универсальный противовоспалительный препарат для лечения COVID-19. Гетерогенность фенотипов новой коронавирусной инфекции приводит к необходимости стратификации пациентов на основании клинических признаков и данных инструментального обследования, а также служит обоснованием для дифференцированного подхода к выбору терапии. В контексте совершенствования иммуномодулирующей персонализированной терапии, основанной на концепции «таксономии» «цитокинзависимых» заболеваний, в настоящее время продолжаются интенсивные исследования, направленные на поиск ведущих молекулярных и терапевтических «мишеней» как при ИВРЗ, так и при COVID-19 [37, 45].

Постковидный синдром

Сфера внимания ревматологов не ограничивается информацией о ближайших исходах COVID-19 при ИВРЗ. Представляет несомненный интерес получение данных о долгосрочных перспективах у этих пациентов. С момента начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся случаев стойкой персистенции различных симптомов, таких как слабость, субфебрилитет, одышка, артралгия и др., возникших в период или вскоре после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В октябре 2021 г. ВОЗ определила постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [46].

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что ИВРЗ, в том числе РА, и ПКС имеют схожий патогенез, определяемый аутоиммунными реакциями, развитием фиброза, коагулопатии и воспаления [47]. Это позволяет предположить, что ПКС может модифицировать течение РА, усугубляя системное воспаление. По данным исследования RheumCARD, из 174 пациентов с ИВРЗ (в т. ч. 50% – с РА), перенесших COVID-19, у 45% симптомы COVID-19 продолжались не менее 28 дней. Факторами риска развития ПКС являлись сравнительно большее количество симптомов COVID-19 и потребность в госпитализации в инфекционной фазе болезни [48]. По нашим данным, частота развития ПКС при РА составила 47,8%. В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 10 (6,5; 12) симптомов ПКС одновременно. При этом у больных РА и ПКС отмечались более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19. Одним из наиболее частых симптомов ПКС в нашем исследовании являлось нарушение концентрации внимания и режима сна; усиление артралгии как проявление ПКС встретилось более чем в половине случаев, что совпадает с данными других авторов [49]. Разграничение артралгии в рамках воспалительного заболевания суставов и ПКС может вызвать существенные затруднения у клинициста. Очевидно, что при возникновении жалоб на стойко сохраняющуюся артралгию в рамках ПКС необходимо провести комплексное обследование пациента, включая исследование серологических маркеров (РФ, С-реактивный белок, АЦЦП, антинуклеарный фактор), для верификации дебюта или обострения ранее существовавшего ИВРЗ (в том числе РА) [50, 51].

Важным аспектом изучения ПКС является выявление пациентов с высоким риском его развития. Как упоминалось выше, пациенты с ИВРЗ могут быть более уязвимыми к SARS-CoV-2 и склонными к более тяжелому течению COVID-19 [52]. Однако на настоящий момент информации о факторах риска развития ПКС все еще недостаточно. Некоторые исследователи, изучавшие эпидемиологию ПКС в общей популяции, определяли в качестве ключевых прогностических факторов такие показатели, как женский пол, пожилой возраст, принадлежность к этническому меньшинству, некоторые коморбидные заболевания (астма и другие хронические респираторные болезни, ожирение), количество симптомов COVID-19, развившихся во время инфекционного периода (у пациентов с 5 и более симптомами чаще отмечался ПКС), и потребность в госпитализации [53, 54]. Необходимы дополнительные исследования для изучения и прогнозирования рисков ПКС в группе пациентов с ИВРЗ [51].

Остается открытым вопрос о ведении ПКС у больных РА. Очевидно, что подход к лечению должен быть комплексным и учитывать клинические особенности в каждом отдельном случае. Пациентам с артралгией показаны нестероидные противовоспалительные препараты, возможно выполнение локальных инъекций ГК.

Резюмируя, необходимо отметить, что оценка риска развития ПКС необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у пациентов с ИВРЗ, в том числе с РА.

Вакцинация

В качестве одного из методов борьбы с пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку, как было упомянуто выше, терапия противовирусными препаратами не продемонстрировала статистически значимого улучшения выживаемости при COVID-19. В настоящее время известно, что вакцины против SARS-CoV-2 снижают риск заражения и тяжесть COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом [55]. Однако как РА *per se*, так и препараты, назначаемые для его лечения, способны в различной степени ослаблять иммуногенный эффект вакцин [56]. Показано, что у вакцинированных пациентов с РА, как и с другими ИВРЗ, наблюдается повышенная частота заражения SARS-CoV-2 (так называемая прорывная инфекция) по сравнению с группой контроля [57, 58]. Особому риску подвергались пациенты, получавшие РТМ [59]. Ретроспективный анализ данных крупной американской когорты показал, что среди невакцинированных пациентов с РА повышен риск госпитализации и летального исхода, ассоциированных с COVID-19, по сравнению с общей популяцией (сОП=1,62; 95% ДИ: 1,34–1,96 и сОП=1,88; 95% ДИ: 1,37–2,60 соответственно) при оценке в контрольной точке через 3 месяца наблюдения. В то же время среди вакцинированных больных РА уровень заражения COVID-19 был выше по сравнению с общей популяцией при оценке 9-месячного временного интервала (сКР=1,10; 95% ДИ: 1,00–1,20), при этом в контрольных точках через 3 и 6 месяцев различий не наблюдалось [30]. По данным общенационального датского исследования, несмотря

на то, что потребность в госпитализации у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой повышалась независимо от статуса вакцинации, риск госпитализации был ниже в когорте вакцинированных пациентов (сОП=1,22; 95% ДИ: 1,09–1,57 и сОП=1,09; 95% ДИ: 0,92–1,14 соответственно). Примечательно, что у невакцинированных пациентов с РА, получавших РТМ, вероятность госпитализации была значительно выше по сравнению с теми, кто получал БПВП, и этот показатель оставался повышенным в группе вакцинированных пациентов [60]. По данным I. Jussup и соавт. [61], среди больных РА, получивших две дозы вакцины против SARS-CoV-2, серологический ответ на вакцинацию в группе пациентов, находившихся на лечении РТМ, отмечался статистически значимо реже по сравнению с контролем (21 и 98% соответственно; $p < 0,0001$). У 16,3% пациентов, получавших РТМ, серологический ответ наблюдали только при введении бустерной дозы вакцины. В этой же работе оценивали Т-клеточный ответ, который у пациентов исследуемой группы также был снижен после второй и повышался после третьей дозы вакцины. Таким образом, применение ряда противоревматических препаратов может негативно влиять на поствакцинальный ответ и тем самым повышать риск развития прорывной инфекции COVID-19 у вакцинированных пациентов.

Хорошо известны ситуации, наблюдаемые в клинической практике при применении различных вакцин, в т. ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т. ч. возникновения или обострения уже существующих ИВРЗ, включая РА [62–64]. Однако подобные случаи встречаются достаточно редко. По данным литературы, частота активации ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 составляет 5–7% и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией [65]. В ходе исследования, выполняемого в настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из 172 больных РА, получивших два компонента комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), рецидив заболевания, при котором потребовались внутрисуставное введение ГК и замена иммуносупрессивного препарата, наблюдался лишь в 1 (0,6%) случае. Применение указанной вакцины у больных ИВРЗ в целом представляется достаточно безопасным. После двухкомпонентной вакцинации какие-либо нежелательные явления отсутствовали у 40,3% пациентов и 22,5% лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на возможность прорывных инфекций и минимальную вероятность обострения РА (равно и других ИВРЗ), эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [66, 67], включая Ассоциацию ревматологов России [68], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием вышеуказанных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

Заключение

COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и беспрецедентной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии

и медицины. Однако несмотря на накопленный клинический опыт и масштабную вакцинацию, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся влияния SARS-CoV-2 на течение и прогноз РА, а также других ИВРЗ. Несовпадения между результатами многочисленных исследований могут быть связаны с этническими или расовыми особенностями, гетерогенностью течения ИВРЗ и их лечения, различиями в интенсивности волн пандемии, возможностями региональной системы здравоохранения, а также различными дизайнами исследований или сроками сбора данных по реализации политики вакцинации пациентов. Несомненного внимания заслуживают расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома с целью персонификации противовоспалительной терапии, прогнозирование риска осложнений, связанных с сопутствующими бактериальными и вирусными инфекциями, и многое другое. Принимая во внимание клиническую эффективность ряда антиревматических препаратов при COVID-19, требуются дальнейшие исследования с целью более точного определения их терапевтической значимости у больных РА в сочетании с данной инфекцией.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи, проблема, обозначенная в заголовке данной статьи, по прошествии трех лет содержит еще очень много «белых пятен». В этом нет ничего удивительного, поскольку несомненный признак медицины как истинной науки — «сознание ничтожности того, что знаешь, в сравнении с тем, что раскрывается» (Л.Н. Толстой).

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насонова», № государственного задания 1021051503137-7.

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

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. URL: <https://covid19.who.int> (Accessed: 31th May 2023).
2. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
3. 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 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
4. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al.; NYU WARCOV Investigators. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: A prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1981-1989. doi: 10.1002/art.41456
5. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, Low C, Leamy K, Ryan JG, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: Data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(2):rkab031. doi: 10.1093/rap/rkab031
6. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
7. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, 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
8. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
9. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
10. England BR, Roul P, Yang Y, Kalil AC, Michaud K, Thiele GM, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2179-2188. doi: 10.1002/art.41800
11. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: First results of Reuma-CoV Brasil registry. *RMD Open*. 2021;7(1):e001461. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001461
12. Cordtz R, Lindhardtsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(S1):S159-S167. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
13. FAI2R/SFR/SNFMI/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*. 2021;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
14. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
15. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavadihandada C, Gupta L, et al. Outcomes of COVID-19 in patients

- with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):1057-1066. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010
16. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al.; ARTIS Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: A nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1086-1093. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
 17. Bournia VK, Fragoulis GE, Mitrou P, Mathioudakis K, Tsolakidis A, Konstantonis G, et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: A nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(3):1047-1056. doi: 10.1093/rheumatology/keac422
 18. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, Dand N, Yiu ZZN, Yates M, et al.; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (GRA). Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
 19. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030
 20. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
 21. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):965-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
 22. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9
 23. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Peach E, Bythell M, et al. COVID-19 infection, admission and death among people with rare autoimmune rheumatic disease in England: Results from the RECORDE project. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3161-3171. doi: 10.1093/rheumatology/keab794
 24. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, Hsu TYT, DiIorio M, Fu X, et al. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):657-666. doi: 10.1002/acr.24883
 25. Hsu TY, D'Silva KM, Patel NJ, Wang J, Mueller AA, Fu X, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: A retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):e638-e647. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
 26. Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A, Rodriguez-Rodriguez L, Freitas D, Font J, et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: Incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X20962692. doi: 10.1177/1759720X20962692
 27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
 28. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open.* 2021;7(3):e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896
 29. D'Silva KM, Wallace ZS. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):255-261. doi: 10.1097/BOR.0000000000000786
 30. Li H, Wallace ZS, Sparks JA, Lu N, Wei J, Xie D, et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with rheumatoid arthritis: A general population study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(5):956-966. doi: 10.1002/acr.25028
 31. Figueroa-Parra G, Gilbert EL, Valenzuela-Almada MO, Vallejo S, Neville MR, Patel NJ, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: A retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(11):e765-e774. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00227-2
 32. Wang Y, D'Silva KM, Jorge AM, Li X, Lyv H, Wei J, et al. Increased risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A general population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(5):741-747. doi: 10.1002/acr.24831
 33. Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). *Медицинский совет.* 2022;16(2):108-113. [Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Post COVID syndrome and rheumatic diseases: Focus on rheumatoid arthritis (own data). *Medical Council.* 2022;16(2):108-113 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113
 34. Singh N, Madhira V, Hu C, Olex AL, Bergquist T, Fitzgerald KC, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152149
 35. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8
 36. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
 37. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
 38. 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
 39. Raghav PK, Mann Z, Ahluwalia SK, Rajalingam R. Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions. *J Pharmacol Sci.* 2023;152(1):1-21. doi: 10.1016/j.jphs.2023.02.004
 40. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
 41. 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
 42. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
 43. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (09.12.2022). [Interim guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19), version 17 (d.d. 12.09.2022) (In Russ.)].

- URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/76f4d9e5aebc059b3c9a26fb6e57e2951afc8aca (Accessed: 27th May 2023).
44. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35064248.
 45. 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
 46. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
 47. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
 48. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025
 49. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
 50. Calabrese LH. Long COVID in inflammatory rheumatic diseases – What's in a name? *Lancet Rheumatol*. 2023;5(7):e364-e365. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00134-0
 51. Zaccardelli A, Wallace ZS, Sparks JA. Acute and postacute COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: lessons learned and emerging directions 3 years into the pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):175-184. doi: 10.1097/BOR.0000000000000930
 52. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
 53. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
 54. Sen P, Naveen R, Nune A, Day J, Joshi M, Agarwal V, et al.; COVAD study group. Post-COVID-19 condition in patients with autoimmune rheumatic diseases: The COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(5):e247-e250. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00066-8
 55. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, Eder L, Benchimol EI, Kaplan GG, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: A population-based analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(6):e430-e440. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00096-0
 56. Белов БС, Муравьева НВ, Куликов АН. Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(5-6):70-80. [Belov BS, Muravyeva NV, Kulikov AN. Immunogenicity of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(5-6):70-80 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80
 57. Skapenko A, Schulze-Koops H. COVID-19 vaccination in individuals with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(2):76-77. doi: 10.1038/s41584-022-00892-3
 58. Vanni KM, Patel NJ, DiIorio M, Kowalski E, Qian G, Cook CE, et al. Breakthrough infection after three doses of COVID-19 mRNA vaccine in systemic autoimmune rheumatic diseases: Two cases in patients on TNF inhibitor monotherapy. *RMD Open*. 2022;8(1):e002082. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002082
 59. Patel NJ, Wang X, Fu X, Kawano Y, Cook C, Vanni KMM, et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152108. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152108
 60. Cordtz R, Kristensen S, Westermann R, Duch K, Pearce F, Lindhardsen J, et al. COVID-19 infection and hospitalization risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):77-88. doi: 10.1093/rheumatology/keac241
 61. Jysum I, Kared H, Tran TT, Tveter AT, Provan SA, Sexton J, et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: A prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e177-e187. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00394-5
 62. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401. doi: 10.1111/imm.13443
 63. Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M. Case report: New-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front Immunol*. 2022;13:859926. doi: 10.3389/fimmu.2022.859926
 64. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Jafari Nakjavani MR, Khabbazi A. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:109061. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109061
 65. Белов БС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
 66. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372
 67. Tavares ACFMG, de Melo AKG, Cruz VA, de Souza VA, de Carvalho JS, Machado KLLL, et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):3. doi: 10.1186/s42358-022-00234-7
 68. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

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

Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Гриднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

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

Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, М.Ф. Бекетова⁴, Е.Л. Насонов^{2,5}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119234, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Бекетова Т.В. – д.м.н., зав.отделением «ревматологии с нефрологическими койками и кабинетом терапии ГИБП» ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории «микроциркуляции и воспаления» ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор кафедры «инфокогнитивные технологии» факультета информационных технологий ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»



Бекетова М.Ф. – клинический ординатор кафедры «внутренних болезней» факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Насонов Е.Л. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Обзор посвящен новой актуальной проблеме ревматологии – моногенным аутовоспалительным синдромам с чертами системных васкулитов, которые могут манифестировать во взрослом возрасте. Рассматриваются особенности клинического течения редко диагностируемого синдрома VEXAS, а также встречающихся иногда у взрослых синдромов SAVI и COPA. Обсуждаются перспективные направления лечения будущего.

Ключевые слова: синдром VEXAS, синдром SAVI, синдром COPA, системный васкулит, моногенный аутовоспалительный синдром, васкулопатия

Для цитирования: Бекетова ТВ, Бекетова МФ, Насонов ЕЛ. Моногенные аутовоспалительные синдромы с чертами системных васкулитов: новая область ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):458–465.

MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES WITH FEATURES OF SYSTEMIC VASCULITIS: A NEW FIELD OF RHEUMATOLOGY

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Maria F. Beketova⁴, Evgeny L. Nasonov^{2,5}

The article is dedicated to a new actual problem in rheumatology: vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes in adult. The features of the clinical course of the rarely diagnosed VEXAS syndrome, as well as the SAVI and COPA syndromes, which sometimes occur in adults, are considered. Promising directions of future treatment are discussed.

Key words: syndrome VEXAS; syndrome SAVI; syndrome COPA; systemic vasculitis; monogenic autoinflammatory syndrome; vasculopathy

For citation: Beketova TV, Beketova MF, Nasonov EL. Monogenic autoinflammatory syndromes with features of systemic vasculitis: a new field of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):458–465 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-458-465

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

⁴Lomonosov Moscow State University 119234, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1

⁵I.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: Бекетова Мария Федоровна, beketova_maria@rambler.ru
Contacts: Maria Beketova, beketova_maria@rambler.ru

Поступила 01.07.2023
Принята 11.07.2023

За последние годы с возрастающим интересом широко обсуждается новая актуальная проблема ревматологии – моногенные аутовоспалительные синдромы, ряд которых проявляют черты системных васкулитов (СВ) или васкулопатии.

Описанный за последние 20 лет широкий спектр моногенных аутовоспалительных заболеваний [1, 2], патогенез которых не до конца расшифрован, манифестируют как в детском, так и во взрослом возрасте и характеризуются тяжелым течением с высокой летальностью при этом эффективные схемы лечения в настоящее время находятся только на стадии разработки.

В представленном обзоре внимание будет сфокусировано на некоторых вариантах моногенных СВ, наблюдающихся у взрослых, синдроме VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic), а также на интерферопатиях – синдроме COPA (coatamer protein subunit alpha) и синдроме SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy) (табл. 1). Помимо этого, широкий спектр моногенных васкулитов и васкулопатий [1] включает: семейную средиземноморскую лихорадку (периодическая болезнь),

которая может сочетаться с IgA-васкулитом или узелковым полиартериитом (УП); криопирин-ассоциированный синдром периодической лихорадки (CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes) с возможным поражением мелких сосудов кожи и сетчатки; периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), который может проявляться в виде СВ мелких и средних сосудов, панникулита; синдром PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne; пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне), сопровождающийся васкулитом центральной нервной системы; синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency) или синдром гипер-IgD с кожным васкулитом; гаплонедостаточность A20 с наследственным аутовоспалительным синдромом, напоминающим болезнь Бехчета. До настоящего времени только в детском возрасте описаны: патология, связанная с дефицитом аденозиндеаминазы 2-го типа (DADA2, deficiency of adenosine deaminase 2) с системной васкулопатией, напоминающей УП; синдром Aicardi – Goutieres с возможным

Таблица 1. Характеристика отдельных моногенных аутовоспалительных синдромов с чертами системных васкулитов, описанных во взрослом возрасте

Название	Ключевые звенья патогенеза	Пол; возраст	Основные клинические проявления	Встречающиеся иммунные нарушения
Синдром VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)	Мутации в гене <i>UBA1</i> миелоидных клеток Нарушение убиквитинирования. Ответ развернутого белка (UPR) Аномальная клеточная аутофагия	Преобладает мужской; старше 40 лет	Хондрит ушей/носа или рецидивирующий полихондрит Поражение кожи (нейтрофильный дерматоз, кожный васкулит) Легочные инфильтраты Гематологическая патология (макроцитарная анемия, МДС, множественная миелома)	Гиперпродукция АНЦА Повышение СРБ
Синдром COPA (coatamer protein subunit alpha)	Мутации в гене <i>COPA</i> Ответ развернутого белка (UPR) Активация сигнального пути ИФН-1 Аномальная клеточная аутофагия	Преобладает женский; в большинстве случаев – до 5 лет	Поражение легких (ДАК, ИЗЛ) ГН Артрит (может напоминать ревматоидный артрит)	Гиперпродукция АНА, АНЦА, АЦЦП, РФ
Синдром SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy)	Мутации гена <i>TMEM137</i> , кодирующего белок STING (индуктор ИФН-1)	Нет половых различий; в большинстве случаев – до 12 лет	Поражение респираторных органов (ИЗЛ, легочный фиброз, перфорация носовой перегородки) Поражение кожи (дигитальные некрозы, сетчатое ливедо, телеангиоэктазии, полиморфные кожные высыпания)	Гиперпродукция АНА, АНЦА, АКЛ Повышение СРБ

Примечание: UPR – ответ развернутого белка (unfolded protein response); МДС – миелодиспластический синдром; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ИФН – интерферон; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ГН – гломерулонефрит; АНА – антиядерные антитела; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду; РФ – ревматоидный фактор; АКЛ – антитела к кардиолипину; СРБ – С-реактивный белок

васкулитом внутричерепных сосудов; отулин-ассоциированный васкулит; дефицит антагониста рецепторов интерлейкина 1 (DIRA, deficiency of IL-1 receptor antagonist), сопровождающийся васкулитом центральной нервной системы, и другие патологии.

Синдром VEXAS

Термин VEXAS [3] является аббревиатурой, объединяющей ключевые особенности заболевания, включая:

- вакуоли в предшественниках миелоидных и эритроидных клеток костного мозга;
- фермент E1, активирующий убиквитин;

- мутации в X-сцепленном гене *UBAI* (кодирует фермент E1) миелоидных клеток;
- аутовоспалительные реакции;
- соматические мутации клеток крови с манифестацией в позднем возрасте.

Впервые синдром VEXAS был описан совсем недавно [4], в 2020 г., международной группой исследователей, которые представили когорту 25 мужчин старше 40 лет (медиана – 64 [45–80] года). Заболевание, протекавшее с лихорадкой и цитопенией, было рефрактерно к лечению и у 40% закончилось фатально. Отмечался СВ с поражением кожи, легких, полихондритом. У большинства пациентов клиническая картина могла соответствовать иммуновоспалительным заболеваниям (рецидивирующий полихондрит,

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика синдромов VEXAS, COPA и SAVI

Возможные клинические проявления	Синдром VEXAS	Синдром COPA	Синдром SAVI
Поражение легких	Легочные инфильтраты Нейтрофильный альвеолит Плеврит Легочный фиброз Облитерирующий бронхиолит	ИЗЛ ДАК Легочный фиброз	ИЗЛ Легочный фиброз Легочная артериальная гипертензия Инфекции респираторного тракта
Поражение ЛОР-органов	Хондрит носа/ушей Рецидивирующий полихондрит Нейросенсорная тугоухость	–	Перфорация носовой перегородки
Дерматологические проявления	Нейтрофильный дерматоз Лейкоцитокластический васкулит Васкулит сосудов среднего калибра Узловатая эритема Крапивница	Витилиго Полиморфные кожные высыпания	Полиморфные кожные высыпания Дигитальные некрозы Дистальная ишемия вплоть до ампутации конечности Синдром Рейно Телеангиоэктазии Сетчатое ливедо Генерализованный пустеллез Инфекции кожи и мягких тканей Ониходистрофия Алопеция
Гематологические проявления	Макроцитарная анемия Лейкопения МДС Множественная миелома Моноклональная гаммапатия неопределенного значения Лимфаденопатия Гепатоспленомегалия	Анемия вследствие ДАК	Лимфаденопатия
Поражение почек	Протеинурия Гематурия Васкулит сосудов среднего калибра	ГН	Протеинурия Гематурия ГН
Неврологические проявления	Головная боль Сенсорная нейропатия Множественная мононейропатия	Оптический нейромиелит Расстройства поведения	Ишемический/геморрагический инсульт Инфекции ЦНС
Офтальмологические проявления	Увеит Склерит, эписклерит Периорбитальный отек	–	–
Другие	Венозные тромбозы Артрит, миозит Миокардит Колит Орхит/эпидимит	Артрит, артралгии	Артрит, артралгии, миозит Аутоиммунный тиреозит

Примечание: VEXAS – vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic; COPA – coatomer protein subunit alpha; SAVI – STING-associated vasculopathy with onset in infancy; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; МДС – миелодиспластический синдром; ГН – гломеруло-нефрит; ЦНС – центральная нервная система

синдром Свита, УП, гигантоклеточный артериит), гематологической патологии (миелодиспластический синдром, множественная миелома, мегалобластная анемия) или их сочетанию. При исследовании костного мозга выявлены характерные вакуоли в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках. Мутации в гене *UBA1* были обнаружены более чем в половине гемопоэтических стволовых клеток, включая миелоидные клетки периферической крови, но не в лимфоцитах или фибробластах. У пациентов с синдромом VEXAS отмечено спонтанное образование внеклеточных ловушек нейтрофилов [4].

Синдром VEXAS ассоциирован с мужским полом и у женщин описан только при наличии одной функционирующей X-хромосомы [5–8]. Интересно, что мутации в гене *UBA1* у родственников пациентов обнаружены не были [4].

В основе синдрома VEXAS лежат нарушения убиквитинирования (или убиквитилирования), ферментативной посттрансляционной модификации, заключающейся в присоединении убиквитина к белковому субстрату в цитоплазме клетки, что необходимо для регуляции ряда внутриклеточных процессов [9], включая протеолитическую деградацию белков, их внутриклеточную локализацию, межбелковые взаимодействия, сборку мультибелковых комплексов, воспалительную сигнализацию, репарацию ДНК, аутофагию [10]. Для активации убиквитина необходимо участие ферментативного каскада E1, E2, E3. Вследствие мутации в гене *UBA1*, кодирующего фермент E1, происходит нарушение активации убиквитина с накоплением несвернутых белков и развитием стресса эндоплазматического ретикула (ЭР), что запускает ответ типа UPR (unfolded protein response, ответ развернутого белка) с дальнейшим неконтролируемым воспалением, продукцией интерферона (ИФН) 1-го типа, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 [4], дисрегуляцией аутофагии [11].

Следует отметить, что изначально механизмы UPR направлены на восстановление функции клетки путем выработки специфических транскрипционных факторов, способствующих активации шаперонов (участвуют в сворачивании белков), ИФН-1. С другой стороны, ответ типа UPR может запускать механизмы апоптоза [12].

Аутовоспалительные реакции при синдроме VEXAS могут включать гиперпродукцию антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), которые выявляют в единичных случаях синдрома VEXAS [9, 13].

Синдром VEXAS характеризуется полиморфизмом течения с широким спектром клинических проявлений (табл. 2) и может включать такие самостоятельные состояния, как нейтрофильный дерматит, синдром Свита, рецидивирующий полихондрит, миелодиспластический синдром (МДС), множественная миелома, УП, гигантоклеточный артериит, с чем связаны существенные диагностические сложности [11].

В первую очередь, синдром VEXAS стоит предполагать при сочетании четырех признаков: рецидивирующего хондрита (носа и ушей); поражения кожи (нейтрофильный дерматоз, кожный васкулит); гематологической патологии (макроцитарная анемия, МДС, множественная миелома, типичные морфологические изменения в костном мозге с присутствием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках); легочных инфильтратов [4, 14].

Принято считать, что анемия хронического воспаления является гипохромной микроцитарной. Однако

при синдроме VEXAS почти во всех случаях наблюдается макроцитарная анемия, что может стать ключом к установлению диагноза. По мнению М.А. Ferrada и соавт. [15], синдром VEXAS можно предсказать до проведения генетического обследования в случае присутствия у пациентов мужского пола клинических проявлений рецидивирующего полихондрита, макроцитарной анемии (с величиной объема эритроцитов (MCV, mean corpuscular volume) более 100) и снижения числа тромбоцитов (менее $200 \times 10^9/\text{л}$). М.Н.В. Rasch и соавт. предлагают рассматривать макроцитарную анемию и воспалительные реакции, не связанные с инфекциями или злокачественными новообразованиями, в качестве больших признаков манифестации синдрома VEXAS [9] (табл. 3). К малым признакам относятся поражение кожи, артрит, лихорадка, снижение массы тела, поражение глаз, хондрит, легочные инфильтраты, венозные тромбозы, цитопения (МДС), лимфаденопатия. При наличии двух больших признаков и одного или более малых признаков обосновано проведение генетического исследования для выявления мутации в гене *UBA1*. Таким образом, необъяснимая макроцитарная анемия у пациентов с воспалительной реакцией и полиорганным поражением должна включать в круг диагностического поиска синдром VEXAS.

Таблица 3. Манифестные признаки синдрома VEXAS, предложенные в 2022 г. М.Н.В. Rasch и соавт. [9]

Большие признаки	Малые признаки
– Макроцитарная анемия	– Поражение кожи
– Необъяснимая воспалительная реакция	– Артрит
	– Лихорадка
	– Снижение массы тела
	– Поражение глаз
	– Хондрит
	– Легочные инфильтраты
	– Венозные тромбозы
	– Цитопения (МДС)
	– Лимфаденопатия

При наличии двух больших признаков и ≥ 1 малого признака обосновано проведение генетического исследования для выявления мутации в гене *UBA1*

Примечание: МДС – миелодиспластический синдром

По данным опубликованного в 2022 г. крупного французского исследования [16], включившего 116 пациентов с синдромом VEXAS (111 мужчин; медиана манифестации заболевания – 71 [66,2–76] год), к основным клиническим проявлениям относились поражение кожи (83%), лихорадку (64%), снижение массы тела (62%), поражение легких (50%), офтальмологические симптомы (39%), хондрит (36%), венозные тромбозы (35%), лимфаденопатию (34%), артралгии (27%). Поражение почек отмечено у 9,5% и может быть обусловлено моноклональной гаммапатией почечного значения или множественной миеломой; описан васкулит сосудов почек среднего калибра [17]. Поражение легких преимущественно характеризовалось легочными инфильтратами (40,5%) и плевритом (9,5%). Поражение кожи характеризовалось нейтрофильным дерматитом (39,6%), кожным васкулитом (25,9%), узловатой эритемой (12,9%), крапивницей (8,6%), папулезно-эритематозными высыпаниями (21,5%). Поражение глаз вклю-

чало увеит (9,5%), склерит (8,6%), эписклерит (12,1%) и периорбитальный отек (8,6%). Средние значения С-реактивного белка (СРБ) составляли 30 (7,3–154) мг/л. Гематологические нарушения отмечены у 50%, включая МДС (у 58 из 116 пациентов) и моноклональную гаммапатию неопределенного значения (у 12 из 116 пациентов, всегда в сочетании с МДС). Средние значения гемоглобина составили 101 (90–115) г/л, MCV – 101 (94–106) [16].

R. Stubbins и соавт. в 2022 г. проанализировали представленные в литературе когорты пациентов с синдромом VEXAS: основными клиническими проявлениями у 197 пациентов (190 мужчин; медиана манифестации заболевания – 71 [43–93] год) [14] были поражение кожи (82%), лихорадка (72%), конституциональные нарушения (54%), поражение легких (51%), хондрит (49%), венозные тромбозы (37%), артрит или артралгии (30%). Гематологическая патология включала МДС (49%), моноклональную гаммапатию/множественную миелому (11%). Интересно, что седловидная деформация носа и деформация наружного уха, типичные для истинного рецидивирующего полихондрита, не наблюдаются при синдроме VEXAS [15].

МДС, встречающийся в половине случаев синдрома VEXAS, ассоциируется с резистентностью к терапии и высокой летальностью (пятилетняя выживаемость – 62,7%) [14, 16]. По сравнению со случаями синдрома VEXAS без МДС, его наличие чаще ассоциируется с лихорадкой (55% и 76% соответственно; $p=0,02$), поражением желудочно-кишечного тракта (5,2 и 22,4%; $p=0,015$), легочными инфильтратами (29,3 и 53,6%; $p=0,025$) и артралгиями (17,2% и 39,7%; $p=0,009$) [16].

Одним из перспективных методов лечения такого агрессивного рефрактерного заболевания, как синдром VEXAS, является применение азациитидина – гипометилирующего препарата, используемого для терапии МДС [18–20]. Так, по данным многоцентрового французского регистра [18], при назначении 11 пациентам с синдромом VEXAS и МДС азациитидина в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) клинический ответ отмечен в 46% случаев при удовлетворительном профиле безопасности, скорость достижения эффекта в среднем составила 16 (6–27) месяцев, при этом суточная доза ГК впоследствии была снижена до 10 (0–20) мг. Три пациента прекратили лечение (после 7–11 циклов) в связи с выполнением аллогенной трансплантации стволовых клеток (алло-ТСК). Изолированное применение ингибиторов цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) или азатиоприна без азациитидина было малоэффективным.

Алло-ТСК может стать перспективным направлением лечения, ее успешное применение описано у небольшого числа пациентов с синдромом VEXAS [18, 19]. В настоящее время проходит клиническое испытание II фазы (NCT05027945) алло-ТСК у пациентов с синдромом VEXAS [21].

Применяемые в ревматологии схемы иммуносупрессивной терапии, включающие ГК и цитостатики, малоэффективны [4]. Монотерапия ГК в высоких дозах может быть эффективна, однако при снижении дозы, как правило, наблюдается обострение [16]. Описано успешное применение комбинации ГК с ингибитором ИЛ-1 анакинрой или ингибитором ИЛ-23 секукинумабом [9]. Сообщалось об эффективном лечении анакинрой и циклоспорином А [22], ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом [23].

Имеются сообщения о применении ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase). Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании 30 пациентов с син-

дромом VEXAS при назначении селективного ингибитора JAK1 и JAK2 руксолитиниба отмечен клинический ответ через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии в 50%, 57% и 82% случаев соответственно. При сравнении руксолитиниба с другими ингибиторами JAK клинический ответ наблюдался соответственно в 67% и 38% случаев через 1 месяц, в 83% и 18% – через 3 месяца, в 87% и 11% – через 6 месяцев. Существенное снижение дозы ГК стало возможным у 83,6% при использовании руксолитиниба и у 75% – при использовании других ингибиторов, в том числе у 3 пациентов ГК были отменены [24].

Синдром SAVI

Аутовоспалительное заболевание, развивающееся из-за мутации с усилением функции гена *TMEM137*, кодирующего белок STING (stimulator of interferon genes), индуктора ИФН-1 [25], получило название синдром SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, STING-ассоциированная васкулопатия с началом в младенчестве) и впервые было описано в 2014 г. Y. Liu и соавт. у 6 пациентов с поражением легких, кожными высыпаниями, перфорацией носовой перегородки и гангреной пальцев [26]. Интересно, что наблюдался высокий титр аутоантител: к кардиолипину (АКЛ) – у 5 из 6, антиядерных антител (АНА) – у 3 из 6, АНЦА со специфичностью к протеиназе-3 – в 1 случае.

Экспрессия STING может выявляться в различных клетках, включая сосудистый эндотелий, альвеолярные макрофаги, бронхиальный эпителий, кожные фибробласты, Т-клетки, моноциты, естественные киллеры, но не определяется в нейтрофилах и покоящихся В-клетках [26]. Связывание STING с циклическим гуанозинмонофосфатом опосредует продукцию ИФН- β посредством TANK-связывающей киназы 1 (TBK1, TANK-binding kinase 1) и регуляторного фактора ИФН-3 (IRF-3, interferon regulatory factor 3). ИФН- β активирует путь JAK, включая JAK1 и тирозинкиназу 2. Фосфорилированные STAT1 и STAT2 образуют гетеродимер, который приводит к вовлечению IRF и образованию комплекса ИФН – IRF-3, являющегося активатором транскрипции генов ИФН-1. Дальнейший синтез ИФН-1 приводит к дополнительной активации STING [26, 27].

Клиническая картина синдрома SAVI, как и синдрома VEXAS, может включать поражение различных органов и систем (см. табл. 2). Согласно данным F. Staels и соавт., в 2020 г. проанализировавших клинические проявления у 56 пациентов с синдромом SAVI, наиболее часто наблюдается поражение респираторных органов (интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) – у 64,3%, легочный фиброз – у 30,4%), верхних дыхательных путей (перфорация носовой перегородки – у 21,4%), васкулопатия кожи (дистальная ишемия (включая дигитальные некрозы) – у 57,1%, сетчатое ливедо – у 32,1%, телеангиоэктазии – у 32,1%, различные другие высыпания – у 46,4%) [28]. Также может встречаться поражение волос и ногтей (ониходистрофия – у 21,4%, алопеция – у 8,9%), вовлечение почек (у 5,4%), ишемический/геморрагический инсульт (у 5,4%), артрит (у 7,1%), миозит (у 7,1%), Гиперпродукцию аутоантител выявляют в 62% случаев, преимущественно АНА, возможно присутствие АНЦА и АКЛ, наблюдается высокая лабораторная воспалительная активность..

Синдром SAVI обычно проявляется в раннем возрасте, в большинстве случаев – до 12 лет, у 35,7% – в неонаталь-

ном периоде [28], однако описано несколько случаев манифестации во взрослом возрасте [28–31]. Так, у 19-летнего пациента с синдромом SAVI, подтвержденным при генетическом исследовании, отмечалась клиническая картина АНЦА-ассоциированного СВ (АНЦА-СВ) с поражением легких (кровохарканье), почек (протеинурия, гематурия, морфологически картина малоиммунного гломерулонефрита (ГН) с полулуниями, отложениями С3 в мезангии), глаз (ирит), гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе. В качестве лечения применяли ритуксимаб, ГК и азатиоприн, что привело к ремиссии офтальмологических проявлений и уменьшению признаков поражения почек [28]. Еще один случай синдрома SAVI описан у 37-летнего мужчины с 18-летним анамнезом рентгенологических изменений в легких, у которого выявлено ИЗЛ, наблюдалась ониходистрофия, присутствовала гиперпродукция АНА, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), антител к ДНК, антител к Jo-1 и АКЛ. Отсутствовал ответ на терапию руксолитинибом с летальным исходом через 4 месяца [29]. Синдром SAVI диагностирован у 20-летней женщины с ИЗЛ, фиброзом легких, поражением кожи (телеангиоэктазии, очаги атрофии на кистях, эритематозные высыпания) и ногтей (ониходистрофия), артралгиями, транзиторным повышением уровней АНА и АНЦА [31]. Лечение включало трансплантацию легких.

В литературе присутствуют сообщения о применении ингибиторов JAK, в основном JAK1/2, эффективность которых составляет 60–75% [27, 29]. Обсуждается, что препараты, направленные на JAK1/2, могут быть более эффективны, чем препараты, направленные на JAK1/3 [27]. Рассматривают преимущества применения селективных ингибиторов JAK1 филготиниба и упадацитиниба, [26]. Обсуждается перспективность прямого ингибирования STING [27].

Синдром СОРА

Гетерозиготные мутации в гене *СОРА*, кодирующем альфа-субъединицу коаномерного комплекса-I (*СОРА*, coatomer protein α), сопровождающиеся воспалительным синдромом с преимущественным поражением легких, почек и суставов, были описаны в 2015 г. группой исследователей из США [32] как синдром СОРА (coatomer protein subunit alpha). Отмечена ассоциация с женским полом [33].

В большинстве случаев заболевание проявляется в раннем возрасте (в 66% случаев – до 5 лет), однако описана манифестация и во взрослом возрасте [32, 34–36]. В ходе секвенирования 427 пациентов, перенесших трансплантацию легких, у 4 пациентов был диагностирован синдром СОРА, при этом во взрослом возрасте они наблюдались по поводу ревматоидного артрита или идиопатического легочного фиброза [37].

Физиологической функцией *СОРА* является перемещение белков, в том числе STING, из комплекса Гольджи в ЭР [33]. Мутации в гене *СОРА*, понижающие внутриклеточное связывание белков и способствующие их дефициту в ЭР, ведут к компенсаторному гиперсинтезу белка на более высокой скорости. Наблюдается внутриклеточный стресс ЭР с развитием UPR, активацией сигнального пути ИФН-1, аномальной клеточной аутофагии [32, 38, 39]. При синдроме СОРА продемонстрированы высокие уровни фосфорилированных TBK1 и STING в комплексе Гольджи, свидетельствующие об активации STING [40, 41].

Для синдрома СОРА характерно увеличение Т-хелперов 17-го типа и экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23 [32, 42]. С высокой частотой определяется гиперпродукция аутоантител: у 66% пациентов – АНА, у 58% – АНЦА, у 80% – АЦЦП, в 55% случаев выявляют ревматоидный фактор (РФ), может отмечаться умеренное повышение лабораторной воспалительной активности [43].

Клинические проявления синдрома СОРА, в отличие от синдрома VEXAS и синдрома SAVI, менее вариабельны и включают прежде всего поражение легких в виде бронхопневмонии, ИЗЛ с частым развитием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), ГН и артрит (табл. 2). Интересно, что при синдроме СОРА изменения в легких по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии сопровождаются образованием кист, которые обычно не наблюдаются при ДАК другого генеза [33]. Поражение почек морфологически крайне разнообразно и, вероятно, не предполагает единого иммунологического механизма. При биопсии почки может быть выявлен ГН с полулуниями, отложениями иммунных комплексов, очаговый ГН, IgA-нефropатия и другие патологии. ГН с клеточными полулуниями выявляют у 75% пациентов [33]. Синдром СОРА, сопровождающийся порой тяжелым деформирующим полиартритом, может протекать под маской ювениального идиопатического артрита или ревматоидного артрита [44].

Описана эффективная терапия ингибитором JAK1/2 барицитинибом у 15-летней девочки с длительным ИЗЛ, полиартритом с ревматоидными узелками и высокой гиперпродукцией АНА, АЦЦП и РФ [43]. Ранее ей проводили терапию метотрексатом и этанерцептом с достижением ремиссии в течение многих лет, однако метотрексат был отменен из-за токсичности, а последующая монотерапия этанерцептом была неэффективна. После назначения барицитиниба отмечено быстрое улучшение с исчезновением артралгий и утренней скованности, через 12 месяцев достигнута низкая активность заболевания со стабилизацией изменений в легких. В другом наблюдении в результате лечения руксолитинибом у 11-летней девочки с тяжелым поражением легких, эпизодами ДАК и тяжелой анемией наблюдалось клиническое улучшение с уменьшением одышки, повышением гемоглобина, но через 12 месяцев сохранялись признаки поражения легких [44].

Среди возможных стратегий терапии обсуждают применение сиролимуса, подавляющего активацию киназы, которая является мишенью для рапамицина в организме млекопитающих (mTOR, mammalian Target of Rapamycin) – ее активность увеличивается при высоком уровне стресса ЭР [33].

Помимо этого, эффективным методом лечения для синдрома СОРА и синдрома SAVI может стать ингибитор рецептора ИФН- α/β анифролумаб, разработанный для системной красной волчанки, полигенной интерферонопатии 1-го типа, эффективность которого продемонстрирована и при другой моногенной интерферонопатии 1-го типа с нарушением функции DNASE2 (deoxyribonuclease 2) [45].

Таким образом, круг дифференциального диагноза хорошо нам известных заболеваний, таких как АНЦА-СВ, УП, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, требует расширения с включением в него моногенных СВ и васкулопатий. Вероятно, в ревматологии терапия будущего станет основываться на выделении фенотипа иммунных нарушений, что повысит ее результативность.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Front Pediatr.* 2018;6:377. doi: 10.3389/fped.2018.00377
- Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные ауто-воспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):125-132. [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: What a rheumatologist should know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):125-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
- Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455
- Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
- Arlet JB, Terrier B, Kosmider O. Mutant *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2021;22:2163. doi: 10.1056/NEJMc2102124
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392
- Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, Chen LY, Wilson L, Cardona DO, et al. Nevill TJ. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica.* 2022;107(4):1011-1013. doi: 10.3324/haematol.2021.280238
- Rasch MNB, Szabados F, Jensen JMB, Nielsen KO, Hauge EM, Troldborg A. Patients with VEXAS diagnosed in a Danish tertiary rheumatology setting have highly elevated inflammatory markers, macrocytic anaemia and negative autoimmune biomarkers. *RMD Open.* 2022;8(2):e002492. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002492
- Templé M, Kosmider O. VEXAS syndrome: A novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590
- Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:983939. doi: 10.3389/fmed.2022.983939
- Beck DB, Werner A, Kastner DL, Aksentijevich I. Disorders of ubiquitylation: Unchained inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):435-447. doi: 10.1038/s41584-022-00778-4
- Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS syndrome: A case series from a single-center cohort of Italian patients with vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):665-670. doi: 10.1002/art.41992
- Stubbins RJ, Cherniawsky H, Chen LY, Nevill TJ. Innovations in genomics for undiagnosed diseases: Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome. *CMAJ.* 2022;194(14):E524-E527. doi: 10.1503/cmaj.211770
- Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic mutations in *UBA1* define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743
- Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al.; French VEXAS group; GFEV, GFM, CEREMAIA, MINHEMON. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol.* 2022;186(3):564-574. doi: 10.1111/bjd.20805
- van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in *UBA1*: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014
- Comont T, Heiblig M, Rivière E, Terriou L, Rossignol J, Bouscary D, et al.; French VEXAS study group, Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) and MedecineInterne, Hemato et ONco (MINHEMON) group. Azacitidine for patients with vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: Data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol.* 2022;196(4):969-974. doi: 10.1111/bjh.17893
- Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: A 2-center experience. *Blood Adv.* 2022;6(3):998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749
- Loschi M, Roux C, Sudaka I, Ferrero-Vacher C, Marceau-Renaut A, Duployez N, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative therapeutic approach for VEXAS syndrome: A case report. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(2):315-318. doi: 10.1038/s41409-021-01544-y
- A phase II study of allogeneic hematopoietic stem cell transplant for subjects with VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome. *ClinicalTrials.gov.* NCT05027945. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027945> (Accessed: 8th July 2023).
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Grassini G, Cangi MG, et al. Successful use of cyclosporine A and interleukin-1 blocker combination therapy in VEXAS syndrome: A single-center case series. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1302-1303. doi: 10.1002/art.42101
- Goyal A, Narayanan D, Wong W, Laga AC, Connell NT, Ritter SY, et al. Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome without myelodysplastic syndrome. *JAAD Case Rep.* 2022;23:15-19. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.02.022
- Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mékinian A, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: A retrospective multicenter study. *Blood.* 2022;140(8):927-931. doi: 10.1182/blood.2022016642
- Wan R, Fänder J, Zakaraia I, Lee-Kirsch MA, Wolf C, Lucas N, et al. Phenotypic spectrum in recessive STING-associated vasculopathy with onset in infancy: Four novel cases and analysis of previously reported cases. *Front Immunol.* 2022;13:1029423. doi: 10.3389/fimmu.2022.1029423
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(6):507-518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625
- David C, Frémond ML. Lung Inflammation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). *Cells.* 2022;11(3):318. doi: 10.3390/cells11030318
- Staels F, Betraíns A, Doubel P, Willemsen M, Cleemput V, Vanderschueren S, et al. Adult-onset ANCA-associated vasculitis in SAVI: Extension of the phenotypic spectrum, case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2020;11:575219. doi: 10.3389/fimmu.2020.575219

29. Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: A familial case series report and literature review. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-6198
30. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014;124(12):5516-5520. doi: 10.1172/JCI179100
31. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, et al. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (*TMEM173* mutation). *Chest.* 2016;150(3):e65-e71. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.682
32. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, et al.; COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet.* 2015;47(6):654-660. doi: 10.1038/ng.3279
33. Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, Canter D, Braun MC, Guillerman RP, et al. COPA syndrome: A novel autosomal dominant immune dysregulatory disease. *J Clin Immunol.* 2016;36(4):377-387. doi: 10.1007/s10875-016-0271-8
34. Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, Jones AM, Groden C, Macnamara E, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: A kindred with typical and atypical features. *J Med Genet.* 2019;56(11):778-782. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105560
35. Jensson BO, Hansdottir S, Arnadottir GA, Sulem G, Kristjansson RP, Oddsson A, et al. COPA syndrome in an Icelandic family caused by a recurrent missense mutation in COPA. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):129. doi: 10.1186/s12881-017-0490-8
36. Patel JH, Buzard KL, Israel HA. Presentation of COPA syndrome in an adult: A newly described primary immunodeficiency. Seattle, WA: American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2018.
37. Beshay S, Osuna I, Smith J, Branch J, Muruato L, DeGuzman M, et al. COPA syndrome-associated mutations in lung transplant recipients for interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/copa-syndrome-associated-mutations-in-lung-transplant-recipients-for-interstitial-lung-disease> (Accessed: 8th July 2023).
38. Lepelley A, Martin-Niëlós MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Uggen-ti C, Rice GI, et al. Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med.* 2020;217(11):e20200600. doi: 10.1084/jem.20200600
39. Steiner A, Hrovat-Schaale K, Prigione I, Yu CH, Laohamonthonkul P, Harapas CR, et al. Deficiency in coatamer complex I causes aberrant activation of STING signalling. *Nat Commun.* 2022;13(1):2321. doi: 10.1038/s41467-022-29946-6
40. Deng Z, Chong Z, Law CS, Mukai K, Ho FO, Martinu T, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *J Exp Med.* 2020;217(11):e20201045. doi: 10.1084/jem.20201045
41. Volpi S, Tsui J, Mariani M, Pastorino C, Caorsi R, Sacco O, et al. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome. *Clin Immunol.* 2018;187:33-36. doi: 10.1016/j.clim.2017.10.001
42. Patwardhan A, Spencer CH. An unprecedented COPA gene mutation in two patients in the same family: Comparative clinical analysis of newly reported patients with other known COPA gene mutations. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):59. doi: 10.1186/s12969-019-0359-9
43. Krutzke S, Rietschel C, Horneff G. Baricitinib in therapy of COPA syndrome in a 15-year-old girl. *Eur J Rheumatol.* 2019;7(Suppl 1):1-4. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.18177
44. Frémond ML, Legendre M, Fayon M, Clement A, Filhol-Blin E, Richard N, et al. Use of ruxolitinib in COPA syndrome manifesting as life-threatening alveolar haemorrhage. *Thorax.* 2020;75(1):92-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213892
45. Doroudchi A, Butte M. First reported use of anifrolumab to treat a monogenic interferonopathy (DNASE2 loss of function). *Clin Immunol.* 2023;250. doi: 10.1016/j.clim.2023.109593

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

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

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

Ритуксимаб в лечении системной склеродермии

Л.А. Гарзанова



Л.А. Гарзанова – младший научный сотрудник лаборатории системного склероза ФГБНЦУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель – д.м.н., профессор Л.П. Ананьева

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:

Гарзанова Людмила Александровна,
lyuda-garzanova@yandex.ru

Contacts:

Liudmila Garzanova,
lyuda-garzanova@yandex.ru

Поступила 11.05.2023

Принята 11.07.2023

Системная склеродермия (ССД) является одним из самых тяжелых системных ревматических заболеваний. Она характеризуется развитием прогрессирующего фиброза кожи и поражением внутренних органов, сопровождается снижением качества жизни и высокой смертностью. Лечение ССД остается трудной клинической задачей в связи со сложным патогенезом, поэтому в настоящее время терапия носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа. Однако стандартные методы лечения недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза ССД, а зачастую их применение может вызывать развитие нежелательных явлений. В этой связи остаются актуальными изучение и внедрение новых подходов к лечению ССД, одним из которых является анти-В-клеточная терапия. Данные о ключевой роли В-клеток в регуляции воспалительных и фиброзных изменений при ССД стали основанием для использования в терапии этого заболевания ритуксимаба (химерное моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20), который все более широко изучается и применяется в клинической практике. В настоящем обзоре собраны и проанализированы актуальные данные об эффективности, безопасности и влиянии ритуксимаба на разные проявления ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, интерстициальное поражение легких, фиброз кожи, нежелательные явления

Для цитирования: Гарзанова ЛА. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):466–474.

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW

Liudmila A. Garzanova

Systemic sclerosis (SSc) is one of the most severe systemic rheumatic diseases, characterized by the development of progressive skin fibrosis and damage to internal organs, accompanied by a decrease in the quality of life and high mortality. The treatment of SSc remains a difficult clinical task due to the complex pathogenesis. Nowadays therapy is complex and based on the dominant clinical and pathogenetic phenotype of SSc. However, standard therapy have limited potential to radically improve the prognosis of SSc, and often their use can lead to the development of intolerance and adverse events. In this connection, it remains relevant to study and introduce new approaches for the treatment of SSc, one of which is anti-B-cell therapy. Based on the data on the key role of B cells in the regulation of inflammatory and fibrotic processes in SSc, rituximab (chimeric monoclonal antibody to B-lymphocyte surface receptors – CD20) is increasingly being studied and used in clinical practice for the treatment of this disease. This review collects and analyzes data on the efficacy, safety and impact of rituximab on various manifestations of SSc.

Key words: systemic sclerosis, rituximab, interstitial lung disease, skin fibrosis, adverse events

For citation: Garzanova LA. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):466–474 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-466-474

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризуется генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов, развитие которого связано

с процессами воспаления и микрососудистого повреждения [1]. В прогрессировании заболевания участвуют генетические, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, оказывающие влияние на иммунную и сосудистую системы и способствующие

возникновению фиброзного ремоделирования [2]. В популяции ССД гораздо чаще встречается у женщин; соотношение заболеваемости у женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 8:1 [3]. Последние данные показывают, что распространенность ССД во всем мире среди мужчин составляет 6 на 100 000, а среди женщин – 28 на 100 000 человек [4]. Несмотря на то что мужчины менее склонны к развитию ССД, у них наблюдаются более тяжелое течение заболевания и более высокая частота преждевременной смерти [3]. Тяжесть течения обуславливается поражением внутренних органов (легкие, сердце, почки, желудочно-кишечный тракт), которое снижает качество жизни и может потенциально привести к летальному исходу. Проявления, возникшие в первые пять лет болезни, являются предикторами развития основных исходов ССД (интерстициальное поражение легких (ИПЛ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), склеродермический почечный криз и т. д.) [5]. ССД остается одним из самых тяжелых системных ревматических заболеваний и сопровождается высокой смертностью, несмотря на данные о повышении выживаемости пациентов с диффузной формой [6, 7]. Через 5 лет с момента установления диагноза выживают 74,9% больных, а через 10 лет – только 62,5% [8]. Почти 50% смертей связаны с сердечно-сосудистым и легочным поражением, но наиболее частой причиной смерти является развитие ИПЛ, ассоциированного с ССД (35% смертей) [9].

Несмотря на расширение современных представлений об этиологии ССД, патогенез заболевания остается сложным и не до конца изученным. Течение ССД сопровождается развитием воспаления, фиброобразования, сосудистых и иммунологических нарушений, изменением реологии крови. Действие повреждающего фактора может привести к дисфункции эндотелиальных клеток сосудов, вызывая их гиперактивацию [10–12]. У пациентов с ССД описаны различные иммунные нарушения; в сыворотке крови почти всегда обнаруживаются специфичные аутоантитела. Определение аутоантител широко используется в диагностических целях, но их роль в патогенезе до сих пор не ясна [13, 14]. В то же время было доказано участие в патогенетических процессах при ССД различных клеток: фибробластов, эндотелиальных клеток, В- и Т-лимфоцитов [15]. Современные данные свидетельствуют о том, что при ССД наблюдается гиперактивация В-клеток, которая способствует фиброобразованию посредством высвобождения цитокинов, образования аутоантител и регулирования межклеточных связей [16]. Помимо продукции аутоантител, В-клетки вырабатывают профибротические и провоспалительные цитокины и взаимодействуют посредством прямого контакта с фибробластами и другими иммунными клетками. Это связано с нарушением гомеостаза субпопуляций В-клеток, мембранной и внутриклеточной передачи сигналов [17]. Важная роль В-клеток в патогенезе обосновывает их использование в качестве терапевтической мишени при ССД.

Терапия ССД остается трудной клинической задачей в связи со сложным патогенезом, поэтому она носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, ИПЛ, ЛАГ, и др.). Стандартные методы лечения, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза ССД, в связи с чем остается

актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к лечению. Одним из них является анти-В-клеточная терапия, для применения которой имеется большое количество теоретических предпосылок, а также клинических данных. Первоначально зарегистрированный для лечения лимфопролиферативных злокачественных новообразований, ритуксимаб (РТМ), являющийся химерным моноклональным антителом к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20, был успешно распространен в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит, васкулиты, системную красную волчанку [18–20]. Данные о ключевой роли В-клеток в регуляции воспалительных и фиброзных изменений при ССД стали основанием для назначения РТМ таким больным, и сейчас препарат все более широко изучается и применяется в клинической практике для лечения этого заболевания [21–27].

До недавнего времени публикации на данную тему в основном представляли собой описания серий случаев или открытых неконтролируемых испытаний длительностью 6–12 месяцев, включавших небольшое число больных, одновременно получавших стандартную базисную терапию. В большинстве из этих исследований были получены позитивные результаты: уменьшение выраженности фиброза кожи и интерстициальных изменений в легких, торможение прогрессирования заболевания и хорошая переносимость терапии [28–31]. РТМ, применяющийся в клинической практике большинства стран для лечения ССД без соответствующей регистрации, рекомендуется некоторыми экспертами в качестве терапии ИПЛ, ассоциированного с ССД, как препарат третьей-первой линии при неэффективности базисной терапии (нинтеданиб, микофенолата мофетил или циклофосфамид (ЦФ)), а также при наличии противопоказаний для ее назначения, тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза [32–34]. В одних из последних рекомендаций экспертов РТМ фигурирует как вариант терапии ИПЛ с наличием внелегочных проявлений (кожных и скелетно-мышечных) [35]. Однако в настоящее время нет стандартных схем применения РТМ при ССД, не сформулированы точные показания для его назначения, недостаточно данных о воздействии РТМ на внелегочные проявления, качество жизни, а также мало длительных наблюдений.

В большинстве работ, посвященных эффективности и безопасности РТМ при ССД, оценивалось его влияние только на фиброз кожи и ИПЛ. РТМ продемонстрировал позитивный эффект в ряде исследований – от серий клинических случаев и открытых неконтролируемых исследований до многоцентровых, рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (табл. 1).

В исследовании М. Elhai и соавт. [28] на группе 254 пациентов с ССД, выбранных из Европейской международной базы EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research Group), с длительностью наблюдения 24 месяца было отмечено существенное уменьшение фиброза кожи (снижение модифицированного кожного счета по Роднану (КС) с 22,7 до 14,03 балла; $p=0,002$). Кроме того, наблюдалось улучшение результатов функциональных легочных тестов (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ)), однако эта динамика не отличалась от соответствующих изменений в группе сравнения (пациенты,

Таблица 1. Исследования, посвященные эффективности ритуксимаба при системной склеродермии

Авторы, год, ссылка	План исследования. Форма ССД	n	Схема терапии	Результаты	Период наблюдения
Jordan S. et al., 2015 [29]	Наблюдательное. Лимитированная и диффузная формы ССД	88 (63 пациента на РТМ, 25 – контрольная группа)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение кожного счета, стабилизация ФЖЕЛ и ДСЛ	6 мес.
Bosello S.L. et al., 2015 [36]	Открытое, проспективное. Диффузная форма ССД	20	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ, снижение индекса активности, стабилизация по КТВР (80% пациентов)	48,5±20,4 мес.
Lepri G. et al., 2016 [37]	Открытое, многоцентровое. Диффузная и лимитированная формы ССД с ИПЛ	23	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.)	Улучшение ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ	24 мес.
Daoussis D. et al., 2017 [23]	Открытое, многоцентровое. Диффузная и лимитированная формы ССД	51	РТМ 375 мг/м ² 1 раз в 4 нед. (2–5 курсов)	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ	48 мес.
Thiebaut M. et al., 2018 [22]	Открытое, ретроспективное. Диффузная форма ССД	39 (13 пациентов на РТМ, 26 – на стандартной терапии)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.) при включении и через 6 мес.	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, ДСЛ	6 мес.
Sircar G. et al., 2018 [38]	Открытое, рандомизированное, контролируемое. Диффузная форма ССД	60 (30 пациентов на РТМ, 30 – на ЦФ)	РТМ 1000 мг №2 (с интервалом 2 нед.) ЦФ 500 мг/м ² 1 раз в мес.	Улучшение кожного счета, ФЖЕЛ, теста 6-минутной ходьбы, снижение СДЛА в группе РТМ. Лучший профиль безопасности в группе РТМ	6 мес.
Elhai M. et al., 2019 [28]	Наблюдательное, открытое, когортное. Лимитированная и диффузная формы ССД	254 (58% – с ИПЛ)	РТМ 500–1000 мг 1 раз в 6–12 мес.	Снижение кожного счета, дозы глюкокортикоидов, увеличение ФЖЕЛ и ДСЛ, но статистически не значимо по сравнению с контролем	24 мес.
Ананьева Л.П. и др., 2019 [25]	Открытое, проспективное. Лимитированная и диффузная формы ССД	71	РТМ 500–1000 мг 1 раз в 6–12 мес.	Увеличение ФЖЕЛ, стабилизация ДСЛ, снижение кожного счета и общей активности болезни, стероидсберегающий эффект. Хороший профиль безопасности	13±2 мес.
Zamanian R.T. et al., 2021 [39]	Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое. Лимитированная форма ССД в сочетании с ЛАГ	57	РТМ 1000 мг №2 или плацебо (с интервалом 2 нед.)	Улучшение теста 6-минутной ходьбы, показателей по катетеризации правого желудочка. Хороший профиль безопасности	6 мес.
Ebata S. et al., 2021 [40]	Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое. Диффузная и лимитированная формы ССД	56 (28 пациентов на РТМ, 28 – на плацебо)	РТМ 375 мг/м ² или плацебо 1 раз в нед. в течение 4 нед.	Снижение кожного счета в группе РТМ. Увеличение ФЖЕЛ. Хороший профиль безопасности	6 мес.
Maier T.M. et al., 2023 [41]	Рандомизированное, двойное слепое. Пациенты с ИПЛ, ассоциированным с ССД, ИВМ или СЗСТ.	101	РТМ (1000 мг на 0-й и 2-й неделях внутривенно) или ЦФ (600 мг/м ² каждые 4 нед. внутривенно, всего шесть курсов)	Улучшение ФЖЕЛ и качества жизни в обеих группах. В группе РТМ – статистически значимо больший стероидсберегающий эффект и меньшее количество нежелательных явлений	12 мес.

Примечание: ССД – системная склеродермия; РТМ – ритуксимаб; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, в % от должных значений; ДСЛ – диффузионная способность легких, в % от должных значений; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ЦФ – циклофосфамид; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани

получавшие стандартную терапию), что могло быть обусловлено наблюдательным дизайном исследования. Были отмечены стероидсберегающий эффект и хороший профиль безопасности терапии РТМ. У большинства пациентов (70%) не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ), у 43 (17%) были легкие НЯ, а у 36 (14%) – серьезные НЯ (СНЯ), что привело к прекращению лечения у 24 (9%) больных. За время наблюдения авторами было зарегистрировано 6 смертей (2%) и 5 случаев развития

злокачественных новообразований (2%). Несмотря на ряд преимуществ, таких как большая группа пациентов, наличие контрольной группы, данная работа имела свои ограничения – гетерогенность включенных больных, разная длительность заболевания и схемы терапии РТМ, обусловленные реальной клинической практикой, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

В работе D. Daoussis и соавт. [23] было проведено сравнение эффективности РТМ и стандартной терапии

при длительности наблюдения около 4 лет. В группе РТМ отмечалось статистически значимо большее увеличение ФЖЕЛ (с $80,60 \pm 21,21$ до $86,90 \pm 20,56\%$), чем в группе сравнения ($p=0,041$). ДСЛ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, в то время как в группе сравнения продолжалось неуклонное снижение этого параметра. Уменьшение фиброза кожи было отмечено в обеих группах, однако при сравнении в группе РТМ изменения были более существенными ($p<0,01$). Это показывает, что терапия РТМ приводила к более быстрому разрешению кожного фиброза по сравнению со стандартным лечением. Профиль безопасности в обеих группах был сопоставим, т. е. терапия РТМ не вызвала увеличения числа НЯ. Были зарегистрированы 2 (4%) легкие инфузионные реакции и 5 инфекционных осложнений (3 пневмонии, мочевиная инфекция и случаи реактивации гепатита В), составивших 50% от всех НЯ. Сообщалось о 5 смертях (10%) за 7 лет наблюдения, ни одна из которых не могла быть статистически значимо связана с РТМ. Причинами смерти в этой работе были прогрессирование ИПЛ ($n=3$), внезапная смерть во время сна ($n=1$) и рак легких, диагностированный примерно через 1 год после начала лечения РТМ ($n=1$). Большим достоинством этой работы были длительный срок наблюдения и наличие группы сравнения, однако ее открытый характер и небольшое количество пациентов обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований.

Интересным было открытое проспективное исследование S.L. Bosello и соавт. [36], в котором эффективность РТМ оценивалась у 20 пациентов с диффузной формой ССД в среднем за период $48,5 \pm 20,4$ месяца. На фоне терапии было отмечено уменьшение КС с $22,4 \pm 9,5$ до $10,8 \pm 7,2$ балла к концу наблюдения ($p<0,0001$). По результатам функциональных легочных тестов ФЖЕЛ увеличилась с $87,4 \pm 19,5$ до $90,7 \pm 17,9\%$ ($p=0,024$), а ДСЛ оставалась стабильной. Наблюдались также снижение индекса активности заболевания и стабилизация ИПЛ у 80% пациентов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). В заключение авторы отмечают эффективность анти-В-клеточной терапии для лечения фиброза кожи и стабилизации легочной функции, что позволяет обсуждать возможную роль РТМ в качестве модифицирующей терапии при ранней диффузной форме ССД.

В исследование S. Jordan и соавт. [29] было включено 63 пациента с ССД, получавших РТМ. Эффективность терапии оценивалась через 6 месяцев в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартную терапию (25 пациентов). На фоне лечения РТМ наблюдалось статистически значимое уменьшение кожного фиброза (КС снизился с $26,6 \pm 1,4$ до $20,3 \pm 1,8$ балла; $p=0,0001$), которое было существенно больше, чем в контрольной группе (Δ КС на фоне применения РТМ – $24,0 \pm 5,2$, на фоне стандартной терапии – $7,7 \pm 4,3$; $p=0,03$). В группе РТМ у больных с ИПЛ ($n=9$) было отмечено существенное замедление снижения ФЖЕЛ по сравнению с контролем (Δ ФЖЕЛ в группе РТМ – $0,4 \pm 4,4\%$, в группе стандартной терапии – $-7,7 \pm 3,6\%$; $p=0,02$). РТМ показал хороший профиль безопасности, сходный с соответствующими показателями в предыдущих исследованиях, в том числе и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. В работе не было отмечено СНЯ и развития острого почечного криза. Инфекционные осложнения были выявлены у 21% пациентов, поражение сердца (аритмия) и почек – у 1%, общая слабость – у 25%, тошнота – у 4%, озноб – у 6%,

сывороточная болезнь/реакция гиперчувствительности – у 4%. Смертей зафиксировано не было.

В рандомизированном исследовании G. Sirca и соавт. [38] сравнивалась эффективность РТМ и ЦФ на 60 больных ССД (30 пациентов в группе РТМ и 30 – в группе ЦФ); длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе РТМ было отмечено статистически значимое увеличение ФЖЕЛ (с $61,3 \pm 11,28$ до $67,52 \pm 13,59\%$), в то время как в группе ЦФ ФЖЕЛ снизилась с $59,25 \pm 12,96$ до $58,06 \pm 11,23\%$ ($p=0,003$). При назначении РТМ отмечалось более выраженное уменьшение фиброза кожи и статистически значимо меньшее количество СНЯ, чем при использовании ЦФ. Профиль безопасности у РТМ оказался лучше, чем у ЦФ: общее количество пациентов с НЯ в группе РТМ было меньше, чем в группе ЦФ – 9 (30%) и 21 (70%) соответственно ($p=0,02$). СНЯ, в том числе требующие госпитализации, наблюдались только в группе ЦФ. Таким образом, РТМ показал себя безопасным и эффективным альтернативным вариантом первичной терапии поражения легких и кожи при ССД.

В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) S. Ebata и соавт. [40] было включено 56 пациентов с ССД; длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе РТМ динамика КС была статистически значимо более благоприятной, чем в группе плацебо ($-6,30$ и $2,14$ соответственно; $p<0,0001$). При оценке изменения функции легких по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо наблюдалось ухудшение ФЖЕЛ на 2,87%, в то время как в группе РТМ ФЖЕЛ улучшилась на 0,09% (разница между группами – 2,96; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $0,08-5,84$; $p<0,04$). НЯ были сопоставимы в обеих группах и наблюдались у 28 (100%) пациентов в группе РТМ и у 23 (88%) из 26 пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, отмечавшиеся у 11 (39%) пациентов в группе РТМ и у 10 (38%) – в группе плацебо. Летальных исходов за время наблюдения не было. Достоинствами этой работы были наличие равнозначной контрольной группы и плацебо-контроль, хотя длительность наблюдения невелика, и необходимы более продолжительные исследования. Тем не менее, по результатам этой работы в Японии в сентябре 2021 г РТМ был зарегистрирован для лечения ССД, что является неоспоримым шагом вперед для расширения спектра возможностей терапии ССД. Примечательно также, что в исследовании S. Ebata и соавт. [40], в отличие от результатов других авторов, ФЖЕЛ не ухудшилась в группе, получавшей исследуемый препарат [42–44]. В этой работе были выявлены предикторы лучшего ответа кожного фиброза на РТМ: исходный уровень В-клеток в периферической крови ≤ 57 /мкл, КС ≤ 17 баллов, уровень сывороточного сурфактанта D ≤ 151 нг/мл. Таким образом, у пациентов с более высокими КС и уровнем В-клеток наблюдалось более выраженное улучшение на фоне терапии РТМ [40]. В дальнейшем по данным 24-недельного открытого расширенного исследования, в котором все пациенты получали РТМ после двойного слепого этапа, было продемонстрировано устойчивое улучшение ФЖЕЛ, профиль безопасности не изменился [45]. Это подтвердило предположение о том, что РТМ эффективен в отношении ИПЛ, ассоциированно с ССД, и относительно безопасен в течение как минимум двух курсов продолжительностью 48 недель.

В недавно завершившемся рандомизированном двойном слепом исследовании Т.М. Maher и соавт. [41] длительностью наблюдения 48 недель сравнивалась эффективность РТМ и ЦФ. В исследование был включен 101 пациент с ИПЛ, ассоциированным с ССД, идиопатическими воспалительными миопатиями или смешанным заболеванием соединительной ткани. На фоне терапии было отмечено статистически значимое улучшение ФЖЕЛ на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Разница между группами составила 40 мл и была статистически не значимой (95% ДИ: от -153 до 74; $p=0,49$). Также отмечено статистически значимое улучшение качества жизни на 24-й неделе в обеих группах, а в группе РТМ – статистически значимо больший стероидсберегающий эффект. Общая выживаемость между группами существенно не различалась. Во время исследования у всех пациентов ($n=101$) отмечалось хотя бы одно НЯ. В группе РТМ было зарегистрировано 445, в группе ЦФ – 646 НЯ. Наиболее частыми НЯ в обеих группах были желудочно-кишечные и респираторные расстройства. Таким образом, РТМ и ЦФ статистически значимо улучшали функцию легких (увеличение ФЖЕЛ) и качество жизни пациентов. Терапия РТМ сопровождалась меньшим количеством НЯ и большим стероидсберегающим эффектом по сравнению с применением ЦФ. Авторы рассматривают РТМ как вариант монотерапии у пациентов с тяжелым или быстро прогрессирующим течением ИПЛ, ассоциированным с ССД, идиопатическими воспалительными миопатиями или смешанным заболеванием соединительной ткани.

Интересные данные были опубликованы в работе R. Zamanián и соавт. [39], которые изучали эффективность РТМ на группе пациентов с ССД и ЛАГ. В исследование было включено 57 больных, длительность наблюдения составила 12 месяцев. У пациентов не было интерстициальных изменений в легких или они были незначительными; большинство из пациентов были позитивны по антителам к топоизомеразе-1 (а-топо-1). На фоне терапии было отмечено увеличение теста 6-минутной ходьбы к 24-й неделе на $23,6 \pm 11,1$ м в группе РТМ и на $0,5 \pm 9,7$ м в группе плацебо, хотя различия были статистически не значимыми ($p=0,12$). Однако к 48-й неделе в группе РТМ улучшение теста 6-минутной ходьбы достигло статистически значимых значений ($25,1 \pm 11,5$ м; $p=0,03$). Вторая конечная точка в виде изменения легочного сосудистого сопротивления не была достигнута. Однако в группе РТМ количество пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии ЛАГ через 24 недели, было значительно меньше, чем в группе плацебо. Было выявлено, что низкие концентрации ревматоидного фактора, интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ-17 оказались высокочувствительными (80–100%) и специфичными (83,3–94,4%) в качестве предикторов ответа на РТМ. Лечение РТМ было безопасным и хорошо переносилось. Результаты этой работы показывают, что В-клетки, вероятно, вносят свой вклад в развитие ЛАГ и дальнейшее изучение влияния анти-В-клеточной терапии представляется перспективным.

В проспективном открытом исследовании российских авторов была оценена эффективность и безопасность РТМ на группе из 71 пациента; период наблюдения составлял в среднем 13 ± 2 мес. [25]. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение КС с $11,3 \pm 9,6$ до $8,0 \pm 6,6$ ($p=0,001$), увеличение ФЖЕЛ с $77,35 \pm 19,9$ до $82,6 \pm 20,7$

($p=0,001$), однако ДСЛ оставалась стабильной. Был отмечен стероидсберегающий эффект РТМ. Профиль безопасности терапии был расценен как хороший, сравнимый как с профилем безопасности иммуносупрессантов, так и с соответствующими показателями, полученными при использовании РТМ в других исследованиях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 15% пациентов. При последующем более длительном (27 мес.) наблюдении на большей группе ($n=88$) была показана более выраженная эффективность РТМ у пациентов, позитивных по а-топо-1 [46]. В конце исследования статистически значимо уменьшилась выраженность кожного фиброза (КС снизился в среднем с $11,21 \pm 9,33$ до $6,19 \pm 4,74$; $p=0,001$), улучшились показатели легочной функции (ФЖЕЛ увеличилась с $76,35 \pm 19,65$ до $84,37 \pm 21,04$; $p=0,001$), сохранялся стероидсберегающий эффект. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение ДСЛ с $45,56 \pm 17,72$ до $47,62 \pm 16,96$ ($p=0,019$), что не было отмечено при меньшей длительности наблюдения. Статистически значимо уменьшилось число пациентов с высокими титрами антинуклеарного фактора (АНФ), снизился уровень а-топо-1, а у пациентов, позитивных по а-топо-1, отмечалось снижение концентрации этих антител с $174,2 \pm 50,1$ до $148,1 \pm 66,1$ ед/мл ($p=0,0009$). При этом между АНФ и а-топо-1 выявлена умеренная положительная статистически значимая корреляция ($r=0,403$). В группе пациентов, позитивных по а-топо-1, снижение индекса активности, увеличение ФЖЕЛ и ДСЛ, деплегия В-лимфоцитов были статистически значимо более выраженными по сравнению с негативными по а-топо-1 больными [46]. При сравнении эффективности и безопасности 12-месячной терапии РТМ и ЦФ также было показано, что в группе РТМ ($n=71$) больные лучше переносили лечение, чем в группе ЦФ ($n=36$). Так, НЯ при назначении РТМ были зафиксированы у значительно меньшей части пациентов ($n=11$ – 14%) чем в группе ЦФ ($n=19$ – 53%; $p=0,0001$) [47].

В недавнем метаанализе проведена оценка влияния РТМ на функцию легких у пациентов с ИПЛ, ассоциированным с ССД [48]. Через 6 месяцев после назначения РТМ было зафиксировано увеличение ФЖЕЛ на 4,49% (95% ДИ: 0,25–8,73) и ДСЛ – на 3,47% (95% ДИ: 0,99–5,96). Через 1 год ФЖЕЛ увеличилась на 7,03% (95% ДИ: 4,37–9,7), а ДСЛ – на 4,08% (95% ДИ: 1,51–6,65). В двух исследованиях, включенных в этот метаанализ, сравнивалась эффективность РТМ и других иммуносупрессантов. В группе РТМ через 6 месяцев было выявлено увеличение ФЖЕЛ на 1,03% (95% ДИ: 0,11–1,94) – больше, чем при использовании другой иммуносупрессивной терапии, но через 12 месяцев динамика этого показателя статистически значимо не различалась. Изменения ДСЛ были сопоставимы в обеих группах. В группе РТМ отмечалась более низкая частота инфекционных осложнений.

Как можно заметить, в большинстве исследований оценивалось только влияние РТМ на фиброз кожи и ИПЛ. В то же время необходима оценка воздействия РТМ и на другие, не менее тяжелые проявления заболевания, такие как поражение почек, сосудистые нарушения, поражение сердца и опорно-двигательного аппарата. Работ, посвященных оценке функции почек на фоне терапии РТМ, практически нет. Например, в исследовании В. Odler и соавт. [49] были ретроспективно проанализированы 35 пациентов с ССД, получавшие РТМ в низких дозах короткими курсами (по схеме 500 мг в 0-й и 14-й дни и далее дважды

каждые 3 месяца). Функция почек оценивалась с использованием формулы расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)) перед каждым введением РТМ [50]. Исходно только у одного пациента наблюдалось снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Средний период наблюдения составил 3,4 (0,6–9,5) года. За год СКФ снизилась на 1,98 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ: от 2,24 до –1,72; $p < 0,001$). В конце периода наблюдения медиана СКФ составила 88,4 [76,7; 99,4] мл/мин/1,73 м², а уровня креатинина в сыворотке – 0,8 [0,6; 0,9] мг/дл. В течение периода наблюдения ни у одного пациента не отмечалось развития острого почечного криза или значительного снижения функции почек. Таким образом, можно высказать предположение, что терапия короткими курсами РТМ была безопасна и не вызывала ухудшения функции почек.

Первичное поражение сердца при ССД может встречаться достаточно часто, в основном характеризуется диастолической дисфункцией желудочков, сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости и ритма сердца, миокардитом и перикардитом [51]. Данные о влиянии РТМ на поражение сердца при ССД мало: в литературе представлены только описания отдельных случаев или серий случаев. Например, R. Dinsger и соавт. [52] описали пациентку с давностью заболевания около 5 лет, у которой наблюдались выраженная одышка (класс III по NYHA (New York Heart Association)), увеличение уровня сердечных ферментов (креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонина), боли за грудиной и полная блокада левой ножки пучка Гиса по данным электрокардиографии (ЭКГ). При выполнении коронароангиографии была исключена ишемическая болезнь сердца, по данным эхокардиографии выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 30%, плевральный и перикардиальный выпот. Пациентке был назначен ЦФ, который она получала в течение 3 месяцев; затем в связи с неэффективностью к лечению был добавлен РТМ по 500 мг 1 раз в 3 месяца. На фоне комбинированной терапии отмечались снижение уровня тропонинов и КФК-МВ, уменьшение одышки и стабилизация функции сердца по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. В то же время встречаются единичные сообщения о развитии острого коронарного синдрома у пациентов, получавших РТМ при аутоиммунных заболеваниях. K. Sharif и соавт. [53] наблюдали пациента 58 лет с диагнозом перекрестного синдрома (ревматоидный артрит в сочетании с ССД), у которого развился инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST при проведении пятого курса лечения РТМ. Механизм ишемии миокарда после введения РТМ не до конца понятен. Поскольку большинство НЯ связаны с повышенным уровнем цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), развитие инфаркта миокарда также может быть связано с этими факторами. Введение РТМ первоначально приводит к повышению уровня цитокинов, что в свою очередь может вызывать сужение коронарных артерий, активацию тромбоцитов или разрыв бляшки [54]. В европейском исследовании РТМ фазы II было высказано предположение, что аритмии, наблюдаемые на фоне лечения РТМ, можно объяснить пожилым возрастом пациентов и тяжелым режимом терапии [55]. V. Smith и соавт. [56] отмечали, что фракция изгнания левого желудочка по данным эхокардиографии на фоне терапии РТМ увеличивалась, но изменения

не были статистически значимыми. В российском исследовании частота нарушений ритма и проводимости сердца, диастолической дисфункции на фоне терапии РТМ в течение 13 ± 2 мес. не изменилась [57]. Отмечалось статистически значимое увеличение фракции изгнания левого желудочка ($с\ 62,1 \pm 7,5$ до $63,6 \pm 7,3\%$; $p = 0,02$) и уменьшение выраженности одышки, что сопровождалось улучшением легочной функции (статистически значимое увеличение ФЖЕЛ). В работе приводится описание трех больных с преимущественным поражением сердца. У них отмечалась отчетливая положительная динамика в виде нарастания фракции изгнания левого желудочка, уменьшения выраженности нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности, улучшения качества жизни. Судя по этим данным, РТМ не ухудшает функцию сердца, а при склеродермической кардиопатии может оказывать положительное влияние. Тем не менее, всех пациентов с клиническими симптомами ишемической болезни сердца перед началом терапии РТМ рекомендуется предварительно обследовать для исключения сердечно-сосудистой патологии [53].

В настоящее время данные о лечении скелетно-мышечных проявлений, связанных с ССД, ограничены. Из представленных в литературе исследований не было ни одного, где специально оценивалось бы влияние РТМ на поражение суставов. В работе M. Elhai и соавт. [28] отмечалось уменьшение числа болезненных суставов (в среднем $с\ 7,6 \pm 8,6$ до $2,4 \pm 4,7$; $p = 0,0001$), числа припухших суставов ($с\ 3,1 \pm 5,2$ до $0,7 \pm 2,2$; $p = 0,0001$), длительности утренней скованности ($с\ 78,9 \pm 72,1$ до $32,1 \pm 46,3$ мин; $p = 0,0001$), числа пациентов с крепитацией сухожилий ($с\ 26,3\%$ до $10,5\%$; $p = 0,021$); в то же время выраженность контрактур существенно не изменилась. Однако полноценный анализ результатов провести не удалось из-за большого количества отсутствующих данных в контрольной группе. S. Bosello и соавт. [58] наблюдали значительное уменьшение выраженности воспалительных изменений суставов и снижение уровня КФК у одного из пациентов на протяжении всего лечения.

Влияние РТМ на периферические сосудистые трофические нарушения при ССД практически нигде не освещено. В одном открытом пилотном исследовании описана стабилизация сосудистых проявлений на фоне лечения РТМ у пациентов с ранней диффузной формой ССД. У них также было достигнуто уменьшение КС и улучшение функции легких за период наблюдения до 2 лет [56]. Таким образом, вопрос о влиянии РТМ на функцию почек, сосудистые нарушения, поражение сердца, желудочно-кишечного тракта и мышечно-скелетные проявления остается открытым и требует дальнейшего изучения.

ССД остается одним из самых тяжелых системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, требующим назначения иммуносупрессивной терапии для замедления прогрессирования и снижения активности. Однако не во всех случаях иммуносупрессанты эффективны, а зачастую их применение сопровождается НЯ. Поэтому альтернативные варианты терапии могут представлять большой интерес. РТМ при ССД пока применяется off-label. Тем не менее, в настоящее время этот вид лечения находит все большее распространение в клинической практике, и его уже начинают включать в рекомендации по лечению ССД.

Во всех крупных исследованиях отмечалось значительное улучшение кожных проявлений в виде уменьшения КС. Раннее назначение РТМ может улучшить прогноз

и качество жизни больных ССД, поскольку выраженность фиброза кожи является важным прогностическим фактором, отражающим вовлечение внутренних органов и выживаемость [16]. У пациентов с ИПЛ терапия РТМ улучшала функцию легких, которая оценивалась по ФЖЕЛ и ДСЛ. В то время как в когортных исследованиях была отмечена только стабилизация легочных объемов [23, 28, 29, 36], в трех РКИ изменения ФЖЕЛ были статистически значимыми [38, 40, 41]. Надо отметить, что в исследованиях, где пациенты получали стандартную терапию, в том числе ЦФ, динамика фиброза кожи и легочных объемов была статистически значимо менее выраженной, а в некоторых работах отмечалось прогрессирующее снижение ФЖЕЛ и ДСЛ [23, 29, 38]. Хотя работ, посвященных изучению влияния анти-В-клеточной терапии на функцию сердца, немного, имеющиеся в них данные позволяют предположить позитивное действие РТМ на поражение сердца, ассоциированное с ССД. Сообщения о развитии НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения РТМ, вероятнее всего, связаны с сопутствующей кардиальной патологией [53]. Данных о влиянии РТМ на другие проявления ССД очень мало. В имеющихся единичных работах показано, что РТМ не ухудшает функцию почек и сосудистые проявления. Многообещающими выглядят сообщения о положительном влиянии РТМ на скелетно-мышечные проявления, что требует дальнейшего изучения. Немаловажным положительным фактором терапии РТМ является стероидсберегающий эффект, отмеченный в ряде исследований.

Вопрос безопасности терапии РТМ при ССД остается одним из самых важных, так как В-клеточная деплеция способна приводить к изменению функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что может вызвать НЯ, связанные с терапией [59]. В ряде обзоров и метаанализов, где освещались данные по безопасности РТМ при ССД, общая частота НЯ составляла 30–46%, а СНЯ – 10–20% [60, 61]. Таким образом, профиль безопасности РТМ в большинстве исследований был благоприятным. Важно отметить, что иммуносупрессанты широкого спектра действия (ЦФ, микофенолата мофетил) могут привести к снижению количества как В-, так и Т-лимфоцитов и увеличить риск серьезных инфекций. С другой стороны, РТМ избирательно сни-

жает количество В-лимфоцитов до стадии плазмобластов и не изменяет количество Т-лимфоцитов или В-клеток памяти [62]. При анализе подгрупп в работах, где проводилось сравнение эффективности РТМ и ЦФ, оказалось, что в группах РТМ отмечалось меньше инфекционных осложнений, чем в группах сравнения, получавших ЦФ [38, 41, 47].

Наличие у пациентов ИПЛ, ассоциированного с ССД, вне зависимости от длительности и тяжести течения заболевания при недостаточном эффекте от предыдущего лечения может быть показанием для назначения анти-В-клеточной терапии. Длительное курсовое лечение РТМ может быть лучшим вариантом терапии, чем однократное введение препарата. Обсуждаемым вопросом остается возможность применения РТМ в качестве монотерапии как препарата первой линии, не дожидаясь отсутствия эффекта от стандартной базисной терапии, или в рамках комбинированной терапии с иммуносупрессантами [63].

Большинство опубликованных исследований отличаются многофакторной гетерогенностью параметров: отмечаются различия по продолжительности заболевания, предшествующей и текущей терапии, распространенности и характеру ИПЛ, отсутствие четко определенных пороговых значений показателей функциональных легочных тестов, таких как ФЖЕЛ и ДСЛ, а также нестандартизованная система оценки поражения легких по КТВР. Несмотря на все вышеупомянутые ограничения, РТМ показал себя эффективным средством для терапии кожных и легочных проявлений ССД с благоприятным профилем безопасности. Выявленное положительное влияние РТМ на другие проявления заболевания требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Kowalska-Кепczynska A. Systemic scleroderma – definition, clinical picture and laboratory diagnostics. *J Clin Med*. 2022;11:2299. doi: 10.3390/jcm11092299
- Hughes M, Pauling J, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas PM, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102494. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102494
- Bairdkar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkeima EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190
- Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: The first five years. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):228-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000711
- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2020;51:1017-1026. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
- Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM*. 2010;103(2):109-115. doi: 10.1093/qjmed/hcp174
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón-Aznar CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
- Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7
- Crunkhorn S. Epigenetic mechanism of systemic sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(8):584. doi: 10.1038/d41573-019-00112-w
- Allanore Y. Pathophysiology of systemic sclerosis. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(2):183-191. doi: 10.1051/medsci/20163202012
- Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(3):310-321. doi: 10.1111/cei.13238
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology

- logy/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
14. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:340-354. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
 15. Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):367-382. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.002
 16. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett.* 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
 17. Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L. Role of B-cell in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2022;13:933468. doi: 10.3389/fimmu.2022.933468
 18. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne.* 2017;38(2):113-124. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016
 19. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
 20. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина Р.Р., и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2016;54(5):510-519 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 21. Smith V, Piette Y, van Praet JT, Decuman S, Deschepper E, Elewaut D, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52-57. doi: 10.3899/jrheum.120778
 22. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Nachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
 23. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
 24. Анянзева ЛП, Денисова ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Юткина НН, Волков АВ, и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(5):514-523. [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, Starovoitova MN, Yutkina NN, Volkov AV, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):514-523 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542
 25. Анянзева ЛП, Конева ОА, Десина ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
 26. Анянзева ЛП. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):520-531. [Ananieva LP. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):520-531 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531
 27. Анянзева ЛП, Гарзанова ЛА, Десина ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Овсянникова ОВ, и др. Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):395-400. [Ananieva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Koneva OA, Starovoitova MN, Ovsyannikova OV, et al. Short-term absolute B-cell counts monitoring in systemic sclerosis patients treated with rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):395-400 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-395-400
 28. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al.; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
 29. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
 30. Анянзева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелева ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
 31. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Анянзева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Soloviyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
 32. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
 33. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
 34. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:71-83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
 35. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two food and drug administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):13-27. doi: 10.1002/art.41933
 36. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
 37. Lepri G, Avouac J, Airò P, Anguita Santos F, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders

- related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(Suppl 100):181-185.
38. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213
 39. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(2):209-221. doi: 10.1164/rccm.202009-3481OC
 40. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): A double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):489-497. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7
 41. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): A double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9
 42. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
 43. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
 44. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): A phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
 45. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigator-initiated, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):546-555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
 46. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Деснинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase I antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(1):57-63 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
 47. Koneva O, Ananyeva L, Garzanova L, Desinova O, Ovsyannikova O, Starovoytova M. Rituximab and cyclophosphamide comparison for efficacy and safety in the patients with systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:169. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6816
 48. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
 49. Odler B, Hebesberger C, Hoeflechner L, Pregartner G, Gressenberger P, Jud P, et al. Effect of short-interval rituximab and high-dose corticosteroids on kidney function in systemic sclerosis: Long-term experience of a single centre. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14069. doi: 10.1111/ijcp.14069
 50. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
 51. Bournia VK, Tountas C, Protogerou AD, Panopoulos S, Mavrogeni S, Sfrikakis PP. Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(1):53-65. doi: 10.1177/2397198317747441
 52. Dinser R, Frerix M, Meier FMP, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis – is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine*. 2013;80(3):320–323. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.009
 53. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Asher E, Abu Much A, Horowitz Y, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):356-362. doi: 10.1111/jcpt.12522
 54. Braun F, Behrend M. Drugs that act on the immune system: Cytokines and monoclonal antibodies. *Side Effects of Drugs Annual*. 2008;30:435-451. doi: 10.1016/s0378-6080(08)00037-8
 55. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghilmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):317-324. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.317
 56. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, Decuman S, Brusselle G, DE Pauw M, et al. Stabilization of microcirculation in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement following rituximab treatment: An open-label study. *J Rheumatol*. 2016;43(5):995-986. doi: 10.3899/jrheum.151018
 57. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):709-715. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):709-715 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-709-715
 58. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Tulusso B, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
 59. Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Emery P. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1195-201. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204544
 60. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafarani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3897-3918. doi: 10.1007/s10067-021-05698-4
 61. Xing NS, Fan GZ, Yan F, Liu YP, Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107524. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107524
 62. St Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):1-5. doi: 10.1002/art.25039
 63. McMahan ZH, Volkmann ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(16):2041-2056. doi: 10.1080/14656566.2020.1793960

Гарзанова ЛА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.А. Колинко¹, Л.Н. Минеева¹, А.С. Артюхов², Е.Л. Насонов^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Цель исследования — изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения олокизумабом (ОКЗ). **Материал и методы.** Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: возраст пациентов составил 46,00 (30,00; 60,00) лет, длительность заболевания — 9,0 (3,0; 12,0) лет. Все пациенты были с умеренной и высокой активностью заболевания: DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,13 (4,34; 5,80); CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30,00 (24,00; 35,00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31,86 (24,36; 38,59). Всем пациентам назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии. Сывороточный уровень 15 цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона (ИНФ) γ, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L, — исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAR.

Результаты. Через 3 и 6 месяцев терапии ОКЗ наблюдалось статистически значимое снижение DAS28-СОЭ: 3,53 (2,83; 4,26) и 3,48 (2,8; 4,10) соответственно; CDAI: 11,00 (6,0; 16,00) и 10,0 (5,0; 15,0) соответственно; SDAI: 10,0 (5,0; 15,0) и 10,17 (7,02; 15,02) соответственно; концентрации С-реактивного белка (СРБ): исходно — 14,30 (7,00; 24,70) мг/л, через 3 месяца — 0,70 (0,40; 0,90) мг/л, через 6 месяцев — 0,65 (0,20; 3,00) мг/л. На фоне терапии ОКЗ выявлено повышение концентрации ИЛ-6 (исходно — 1,89 (1,61; 2,33) пг/мл) через 3 месяца — до 89,98 (35,09; 165,84) пг/мл ($p < 0,01$); через 6 месяцев его уровень снизился до 44,88 (5,25; 80,90) пг/мл ($p < 0,05$). На фоне ОКЗ через 3 месяца лечения наблюдалось повышение концентрации ИЛ-25 ($p < 0,01$), а через 6 месяцев терапии — ФНО-α ($p < 0,05$).

Заключение. Применение ОКЗ приводит к увеличению концентрации общего ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА на фоне снижения показателей клинико-лабораторной активности заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, олокизумаб

Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ, Колинко АА, Минеева ЛН, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475–484.

DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON OLOKIZUMAB THERAPY

Nataliya A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Nikolay Yu. Levshin¹, Alexander A. Kolinko¹, Lydia A. Mineeva¹, Alexander S. Artyuhov², Evgeny L. Nasonov^{3,4}

The aim of the study was to investigate the dynamics of clinical and laboratory parameters of inflammatory disease activity and cytokines in patients with rheumatoid arthritis (RA) against the background of olokizumab (OKZ) treatment.

Materials and methods. Ten patients with a reliable diagnosis of RA were examined: patients' age was 46.00 (30.00; 60.00) years, duration of disease was 9.0 (3.0; 12.0) years. All patients had moderate to high disease activity: DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with Erythrocyte Sedimentation Rate) — 5.13 (4.34; 5.80); CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30.00 (24.00; 35.00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31.86 (24.36; 38.59). All patients were treated with OKZ at a dose of 64 mg subcutaneously every 4 weeks on the background of therapy with methotrexate, leflunomide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Observations were performed before treatment and after 3, 6 months of therapy. Serum levels of 15 cytokines: interleukin (IL) 1β, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon (INF) γ, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, sCD40L, — were examined using multiplex xMAR technology.

Results. After 3 and 6 months of OKZ therapy, there was a significant decrease in DAS28-ESR of 3.53 (2.83; 4.26) and 3.48 (2.8; 4.10); CDAI — 11.00 (6.0; 16.00) and 10.0 (5.0; 15.0); SDAI — 10.0 (5.0; 15.0) and 10.17 (7.02; 15.02); C-reactive protein (CRP) concentrations (initial — 14.30 (7.00; 24.70) mg/l, after 3 months — 0.70 (0.40; 0.90) mg/l and after 6 months — 0.65 (0.20; 3.00) mg/l). After 3 months of treatment we found an increase in IL-6 concentration (initial — 1.89 (1.61; 2.33) pg/ml and 89.98 (35.09; 165.84) pg/ml; $p < 0.01$), after 6 months — its level decreased to 44.88 (5.25; 80.90) pg/ml without reaching, however, the initial values ($p < 0.05$).

Against the background of OKZ, after 3 months of treatment there was an increase in IL-25 concentration ($p < 0.01$), and after 6 months of therapy — TNF-α ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of OKZ leads to an increase in the concentration of total IL-6 in the blood serum of RA patients, while the clinical and laboratory activity of the disease decreases.

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: Лапкина
Наталья Александровна,
lanaal@rambler.ru
Contacts:
Nataliya Lapkina,
lanaal@rambler.ru

Поступила 25.04.2023
Принята 11.07.2023

Key words: rheumatoid arthritis, IL-6, olokizumab

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, Kolinko AA, Mineeva LA, Artyuhov AS, Nasonov EL. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475–484 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-475-484

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1].

Центральное место в развитии хронического воспаления при РА занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-17 и ИЛ-6. Последний играет ключевую роль в иммунопатогенезе заболевания. Он индуцирует воспалительные изменения в суставах, вызывает прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений, депрессии, усталости и коморбидной патологии [2–4]. Это послужило основанием для создания препаратов, основанных на блокаде патогенетических эффектов ИЛ-6, применяемых в терапии РА. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (иИЛ-6Р) тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР) [4–7] и самого ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб) [8–10].

Особый интерес вызывает российский препарат олокизумаб (ОКЗ), представляющий собой гуманизованное моноклональное антитело IgG4-каппа, блокирующее сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р, gp130 [11]. ОКЗ продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии РА на всех этапах клинических исследований, проведенных как в Российской Федерации, так и за рубежом [12].

В России применению ОКЗ при РА посвящены описание отдельных клинических случаев, отрывки исследования и анализ его эффективности после перевода по медицинским показаниям (административного перевода) с других ГИБП (ритуксимаб, ТЦЗ, САР) в период пандемии COVID-19 [13–16]. Данные, касающиеся оценки динамики ИЛ-6 на фоне лечения ОКЗ у пациентов с РА, немногочисленны [17, 18].

Целью исследования было изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне лечения олокизумабом.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [19] (табл. 1). Протокол исследования больных одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Признаки	Значения
Пол (м/ж), <i>n</i>	2/8
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	46,00 [30,0; 60,0]
Длительность заболевания (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,00 [3,0; 12,0]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), <i>n</i>	1/6/3/0
ФК (I/II/III/IV), <i>n</i>	3/6/1/0
DAS28-CO3, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,3; 5,8]
CDAI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [24,0; 35,0]
SDAI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	31,9 [24,4; 38,6]
HAQ-DI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,06 [0,87; 1,75]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [11,0; 37,0]
СРБ (мг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	14,3 [7,0; 24,7]
РФ-позитивные, <i>n</i> (%)	5 (50)
АЦЦП-позитивные, <i>n</i> (%)	8 (80)
Предшествующая терапия, <i>n</i>	
метотрексат	7
лефлуномид	2
глюкокортикоиды	8
тоцилизумаб	3

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS28-CO3 – Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным белкам

Большинство (80,0%) пациентов были женщины среднего возраста с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП), II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания.

Ввиду неэффективности проводимой терапии всем пациентам было назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом (МТ), лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали ТЦЗ (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 см), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), СРБ (С-реактивный белок), СОЭ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [20].

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Sapphire 400» (Токуо Boeki Medisys Inc., Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень 15 цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , интерферон (ИНФ) γ , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L, — исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы

(Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (М) и стандартного отклонения (m). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА (табл. 2).

Так, если до лечения ЧБС составляло 9,4 (7,0; 13,0), а ЧПС — 8,7 (7,0; 13,0), то через 3 месяца эти значения статистически значимо уменьшились до 3,0 (2,0; 4,0) и 2,5 (0,0; 4,0) соответственно ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу они составляли 2,5 (0,0; 5,0) и 1,5 (1,0; 4,0) соответственно ($p < 0,05$). Через 3 месяца лечения наблюдалось статистически значимое снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось весь период наблюдения ($p < 0,05$). Хороший эффект по индексу DAS28 через 3 месяца терапии ОКЗ зарегистрирован у 4 больных, умеренный — у 3, его отсутствие отмечено в 3 случаях. В целом к 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 3 больных, умеренный — у 5, отсутствие эффекта наблюдалось у 2 пациентов.

Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI через 3 и 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Достижение минимального клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) выявлено у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения; «функциональная ремиссия» ($\text{HAQ} < 0,5$) была достигнута у 5 больных РА к 6-му месяцу терапии.

Обнаружено статистически значимое снижение СРБ через 3 и 6 месяцев лечения ОКЗ (табл. 3).

На фоне проводимой терапии отмечено повышение концентрации гемоглобина по сравнению с исходными показателями через 3 и 6 месяцев лечения, а количество лейкоцитов и тромбоцитов, напротив, умеренно снижались ($p < 0,05$). Наблюдалось незначительное повышение концентрации аспаратамиотрансферазы (АСТ), аланин-амиотрансферазы (АЛТ) на фоне проводимого лечения. Выявлено увеличение уровня общего холестерина (ОХС)

Таблица 2. Динамика клинических индексов больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,4 [7,0; 13,0]	3,0 [2,0; 4,0]*	2,5 [0,0; 5,0]*
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,7 [7,0; 13,0]	2,5 [0,0; 4,0]*	1,5 [1,0; 4,0]*
CDAI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [24,0; 35,0]	11,0 [6,0; 16,0]*	10,0 [5,0; 15,0]*
SDAI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,86 [24,4; 38,6]	11,05 [6,1; 16,1]*	10,2 [7,0; 15,0]*
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,3; 5,8]	3,5 [2,8; 4,3]*	3,5 [2,8; 4,1]*
Ремиссия (DAS28 < 2,6), n	0	1	2
Низкая активность (DAS28 \leq 3,2), n	0	3	1
Умеренная активность (DAS28 > 3,2 \leq 5,1), n	5	6	7
Высокая активность (DAS28 > 5,1), n	5	0	0
HAQ-DI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,06 [0,87; 1,75]	0,75 [0,37; 1,00]*	0,75 [0,12; 1,0]*

Примечание: ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; CDAI — Clinical Disease Activity Index; SDAI — Simplified Disease Activity Index; DAS28-СОЭ — Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов; HAQ-DI — Health Assessment Questionnaire — Disability Index; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [11,0; 37,0]	15,5 [10,0; 18,0]	16,5 [7,0; 20,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,30 [7,0; 24,7]	0,7 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,2; 3,0]*
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [0,0; 218,0]	22,0 [0,0; 50,0]	30,5 [00,0; 80,0]
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,1 [11,9; 29,4]	14,4 [9,6; 35,0]	12,1 [8,0; 39,2]
Лейкоциты (10 ⁹ /л), М±m	8,16±3,02	5,89±1,43*	5,62±1,76*
Гемоглобин (г/л), М±m	121,50±16,45	131,90±14,42*	132,80±14,79*
MCV (фл), М±m	85,36±11,11	87,20±9,52	87,20±8,29
MCH (пг), М±m	29,05±4,46	31,39±2,42	30,86±3,51
Тромбоциты (10 ⁹ /л), М±m	285,90±69,81	222,20±63,32*	217,40±62,93*
АСТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,5 [15,0; 26,0]	33,5 [21,0; 44,0]*	21,5 [19,0; 33,0]*
АЛТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [14,0; 36,0]	31,5 [27,0; 41,0]*	20,0 [12,0; 36,0]
Общий холестерин (ммоль/л), М±m	5,34±0,68	5,83±0,94*	5,28± 0,87
Триглицериды (ммоль/л), М±m	1,28±0,54	1,64±0,64	1,59±0,83
ХС ЛПНП (ммоль/л), М±m	3,03±0,68	3,19±0,51	3,00±0,66
ХС ЛПВП (ммоль/л), М±m	1,56±0,54	1,65±0,42	1,36±0,35
Креатинин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,07; 0,09]	0,09 [0,08; 0,09]	0,08 [0,070; 0,09]

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным белкам; MCV – средний объем эритроцитов (*mean corpuscular volume*); MCH – среднее содержание гемоглобина (*mean corpuscular hemoglobin*); АСТ – аспаратами-нотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Таблица 4. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом; Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ИЛ-1В	0,02 [0,00; 0,06]	0,05 [0,01; 0,09]	0,04 [0,00; 0,11]
ИЛ-4	0,00 [0,00; 0,27]	0,00 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,96]
ИЛ-6	1,89 [1,61; 2,33]	89,98 [35,09; 165,84]**	44,88 [5,25; 80,90]*
ИЛ-10	0,76 [0,37; 0,85]	0,76 [0,43; 1,04]	0,61 [0,24; 1,40]
ИЛ-17А	0,23 [0,16; 0,37]	0,27 [0,00; 1,44]	0,18 [0,13; 0,23]
ИЛ-17F	0,00 [0,00; 0,87]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ-21	0,36 [0,00; 2,52]	0,29 [0,21; 0,39]	0,00 [0,00; 1,98]
ИЛ-22	0,85 [0,28; 0,99]	1,27 [0,57; 1,98]	0,64 [0,14; 1,84]
ИЛ-23	16,11 [12,02; 20,83]	17,07 [15,03; 20,6]	15,03 [13,74; 18,04]
ИЛ-25	0,00 [0,00; 0,06]	0,01 [0,08; 0,19]**	0,04 [0,00; 0,08]
ИЛ-31	10,01 [6,37; 40,26]	8,87 [5,46; 31,93]	9,56 [5,46; 31,93]
ИЛ-33	0,93 [0,49; 2,35]	1,48 [0,74; 2,47]	0,87 [0,25; 2,22]
ИНФ-γ	0,09 [0,00; 0,24]	0,24 [0,00; 0,59]	0,15 [0,00; 0,82]
ФНО-α	0,79 [0,41; 0,98]	0,98 [0,39; 1,24]	1,23 [0,67; 2,06]*
sCD40L	19,57 [9,87; 101,86]	26,55 [13,19; 53,65]	43,17 [10,18; 68,72]

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ИНФ – интерферон; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

через 3 месяца лечения ОКЗ, однако через 6 месяцев различий в его концентрации по сравнению с исходным уровнем не отмечалось. Не отмечено статистически значимого влияния ОКЗ на значения СОЭ, IgM РФ, АЦЦП, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВН), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и креатинина.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) являлись лабораторные отклонения, такие как нейтропения легкой степени (у 2 пациентов), повышение уровня АЛТ, АСТ менее 3 верхних границ нормы (у 2 больных), гиперхолестеринемия (у 3 пациентов). Серьезных

нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

При исследовании динамики уровня цитокинов на фоне применения ОКЗ выявлены следующие закономерности, представленные в таблице 4.

Через 3 месяца терапии ОКЗ на фоне снижения индексов активности РА и СРБ наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 ($p < 0,01$) (рис. 1). Через 6 месяцев терапии концентрация ИЛ-6 уменьшилась, не достигая, однако, исходных значений ($p < 0,05$). При этом значения DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI и СРБ продолжили снижаться. На фоне ОКЗ через 3 месяца

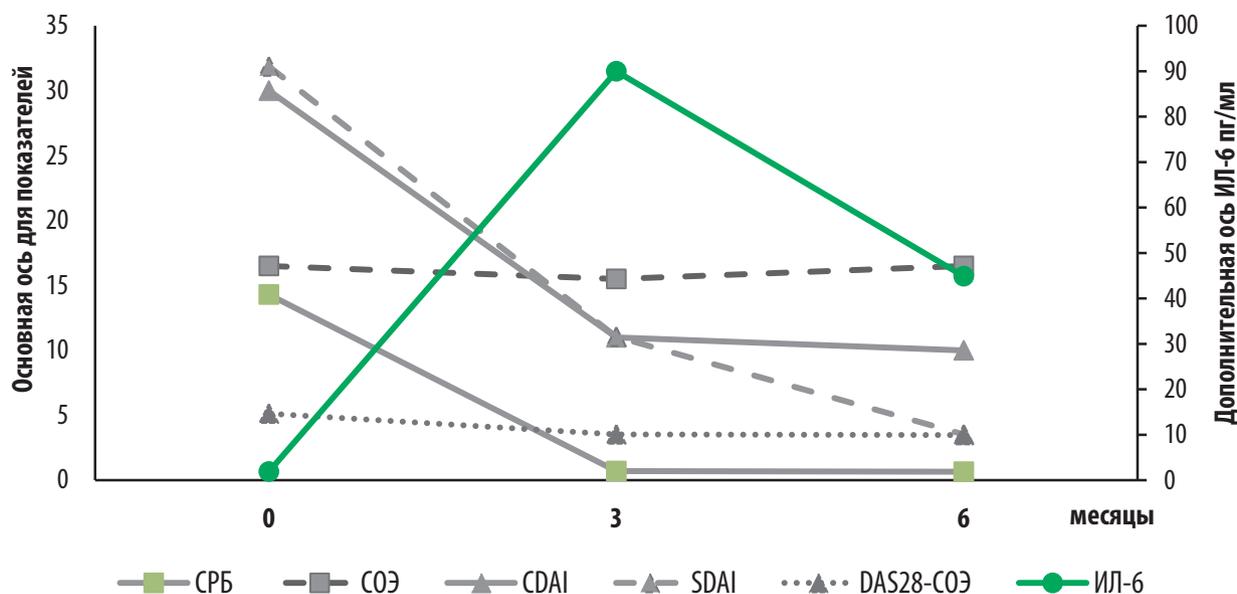


Рис. 1. Динамика интерлейкина 6 (ИЛ-6; пг/мл), С-реактивного белка (СРБ; мг/л), скорости оседания эритроцитов (СОЭ; мм/ч) и индексов активности ревматоидного артрита на фоне терапии олокизумабом

лечения также отмечено повышение концентрации ИЛ-25 ($p < 0,01$), а через 6 месяцев терапии — ФНО- α ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению уровня sCD40L на фоне проводимого лечения, не достигающая, однако, статистически значимых различий ($p > 0,05$).

До начала терапии ОКЗ концентрация ИЛ-6 статистически значимо положительно коррелировала с уровнем СРБ ($r = 0,75$; $p < 0,05$), через 3 и 6 месяцев лечения данной взаимосвязи не отмечалось ($r = -0,16$ и $r = -0,22$ соответственно; $p < 0,05$). Уровень ФНО- α не коррелировал с клинико-лабораторными показателями активности РА, аутоантителами как на исходном визите, так и через 3 и 6 месяцев терапии ($p > 0,05$).

Обсуждение

ОКЗ относится к классу ингибиторов ИЛ-6, но по механизму действия отличается от ТЦЗ и САР, которые блокируют ИЛ-6Р [21]. Это первый прямой ингибитор ИЛ-6, зарегистрированный для лечения РА. ОКЗ непосредственно связывается с 3-м сайтом молекулы ИЛ-6, препятствуя окончательной сборке сигнального комплекса [11]. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ОКЗ у пациентов с умеренной или высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП и ГК, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-COЭ, СДАИ, SDAI, СРБ [22–24]. Не отмечено статистически значимых различий в динамике концентрации IgM РФ и АЦЦП на фоне терапии ОКЗ. Выявленное однократное увеличение средней концентрации ИЛ-25 и ФНО- α через 3 и 6 месяцев терапии не было связано с клинико-лабораторными показателями активности РА. По нашему мнению, отсутствие статистически значимой динамики СОЭ на фоне проводимой терапии при статистически значимом снижении индексов DAS28-COЭ, SDAI и концентрации СРБ является

подтверждением того, что выраженный клинический эффект ОКЗ достигается преимущественно за счет подавления активности ИЛ-6.

В этой связи особый интерес представляют наши данные о динамике концентрации ИЛ-6 и других цитокинов у больных РА на фоне лечения ОКЗ. Так, через 3 месяца применения ОКЗ у больных РА наблюдалось повышение ИЛ-6 с последующим снижением его концентрации, не достигающим, однако, исходных значений. Подобная закономерность для ИЛ-6 при применении ОКЗ была обнаружена и другими исследователями. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) I фазы оценивались фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность и переносимость различных доз ОКЗ, вводимого однократно внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) 67 здоровым добровольцам мужского пола, и было выявлено повышение уровня общего ИЛ-6 (сумма свободного и связанного с ОКЗ) в плазме крови пропорционально увеличению дозы ОКЗ. Концентрация ИЛ-6 постепенно увеличивалась и достигала плато на 15-й день после введения однократной дозы и сохранялась до 99-го дня (3,3 месяцев) наблюдения. Динамики растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6Р) или gp130 не наблюдалось [25]. Касаясь возможных причин повышения ИЛ-6, полагают, что скорость клиренса цитокинов, таких как ИЛ-6, из циркуляции превышает скорость клиренса антител IgG-изотипа. Можно ожидать, что скорость клиренса комплекса ОКЗ/ИЛ-6 (который не способен к сигналу) будет ближе к скорости клиренса ОКЗ, чем к скорости выведения только эндогенного ИЛ-6.

В нашем исследовании у больных РА в сыворотке крови до назначения терапии ОКЗ, по-видимому, мы измеряли концентрацию свободного ИЛ-6, а после ее начала — уровень общего ИЛ-6 (сумма свободного ИЛ-6 и ИЛ-6 в комплексе с ОКЗ), что ранее было зарегистрировано у здоровых добровольцев мужского пола в исследовании К. Kretsos и соавт. [25]. При этом концентрация общего ИЛ-6 накапливалась с течением времени и увеличением общей дозы

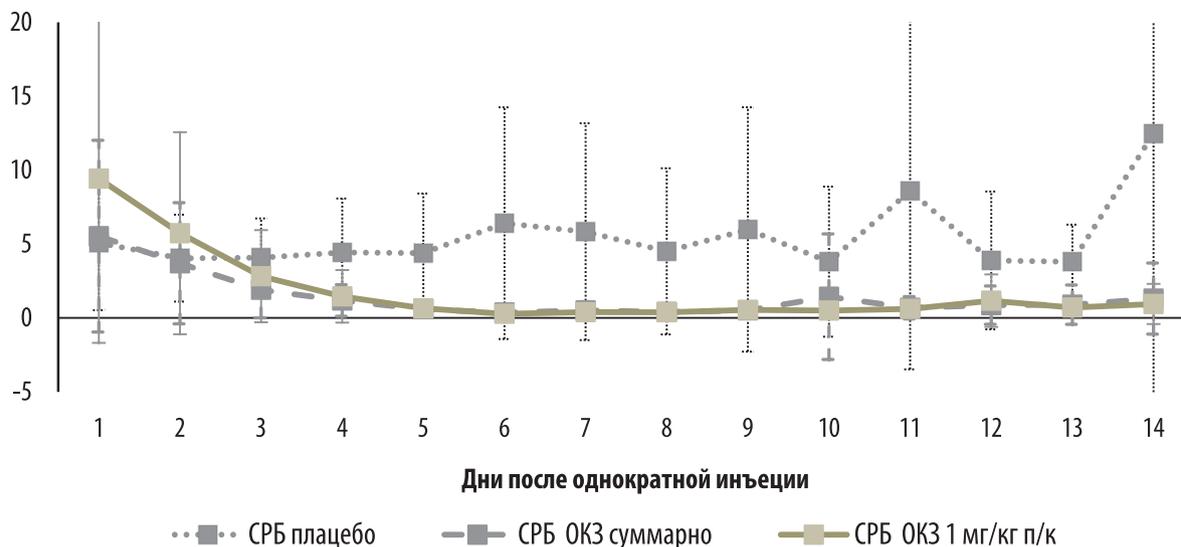


Рис. 2. Усредненное значение динамики С-реактивного белка (СРБ) по результатам дисперсионного анализа (мг/л)

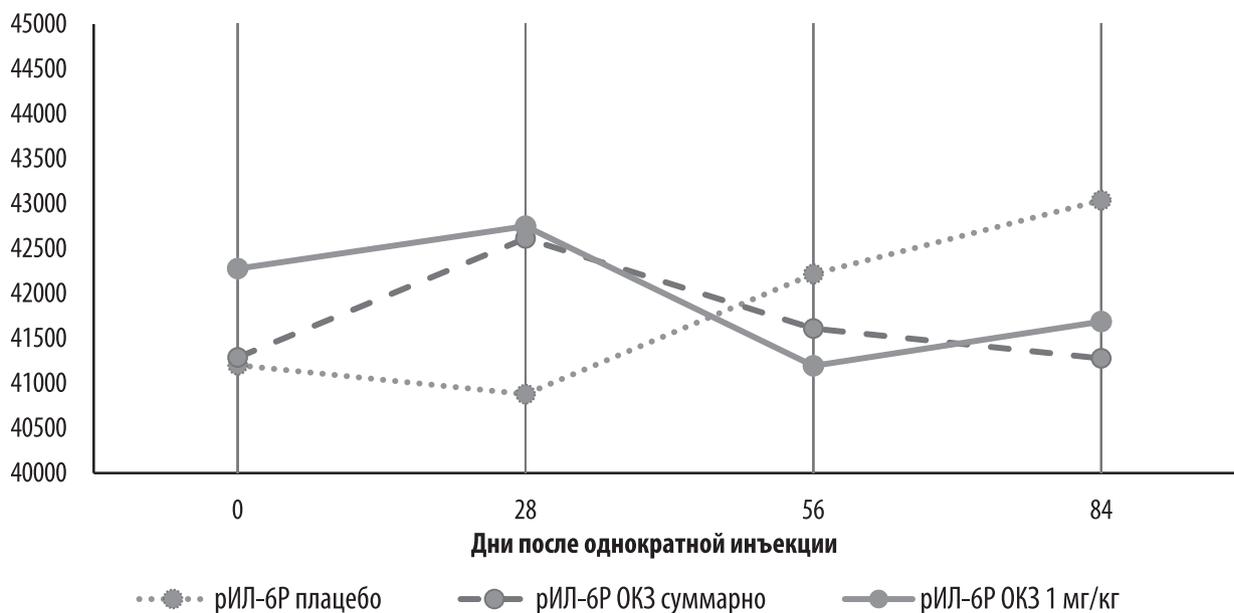


Рис. 3. Усредненное значение динамики растворимого рецептора интерлейкина 6 (рИЛ-6Р) по результатам дисперсионного анализа (пг/мл): стандартное отклонение всех серий – от 11 500 до 16 000 [95%-й доверительный интервал]

введенного ОКЗ прежде чем достигла стабильного состояния к 3-му месяцу терапии. Впоследствии происходило снижение его значений в результате механизмов клиренса данного комплекса, не связанных с рИЛ-6Р или gp130.

В других работах обнаружено снижение свободного ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ. Так, в двойном слепом РПКИ у больных РА с относительно низкой активностью заболевания, принимающих стабильные дозы МТ, изучались эффективность и фармакодинамические эффекты различных доз ОКЗ при однократном в/в (0,1 или 1,0 мг/кг) или п/к (1,0 или 3,0 мг/кг) введении препарата. Из 40 рандомизированных пациентов 38 завершили 12-недельное наблюдение. Выявлено дозозависимое и устойчивое снижение СРБ до конца исследования практически во всех группах больных (за исключением группы, получавшей 0,1 мг/кг ОКЗ в/в). При этом на фоне применения

ОКЗ во всех группах пациентов отмечалось статистически значимое снижение концентрации свободного ИЛ-6, сохраняющееся на протяжении всего исследования. [18]. Наблюдалось также дозозависимое от ОКЗ снижение уровня С3- и С4-компонентов.

Данные отчета многоцентрового двойного слепого РПКИ I/IIa фазы RA0010 с однократным применением препарата для оценки фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости в/в и п/к введения СDR6038 (ОКЗ) у пациентов мужского и женского пола с РА, получавших стабильную дозу МТ, свидетельствуют о том, что профиль концентраций препарата в плазме крови пациентов был сопоставим с данными исследований у здоровых добровольцев [26]. Стойкое дозозависимое снижение уровня СРБ было достигнуто при применении препарата по сравнению с плацебо (рис. 2). У больных РА

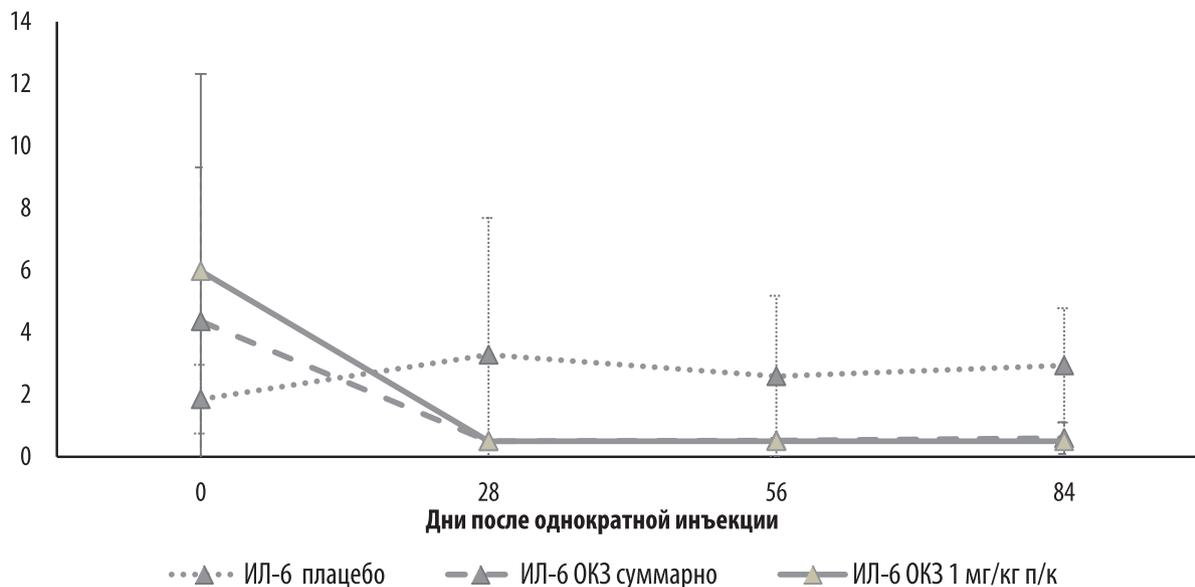


Рис. 4. Среднее значение динамики интерлейкина 6 (ИЛ-6) по результатам дисперсионного анализа (пг/мл)

на фоне назначения любых дозировок ОКЗ, включая режим п/к введения 1,0 мг/кг, наиболее соответствующий применяемому в клинической практике (64 мг/кг, п/к, 1 раз в месяц), имело место статистически значимое снижение по сравнению с плацебо исходного уровня свободного ИЛ-6 при отсутствии статистически значимых изменений уровней рИЛ-6Р, концентрация которых в тысячи раз превышала значения ИЛ-6 (рис. 3, 4). При применении ОКЗ в комбинации с МТ также показано стойкое дозозависимое снижение уровней других маркеров острой фазы воспаления — сывороточного амилоидного белка А и фибриногена.

Известно, что при РА наблюдается увеличение концентрации ИЛ-6 и рИЛ-6Р [27]. Однако при высокой активности болезни в большей степени возрастает именно уровень ИЛ-6, нежели рИЛ-6Р. Причем концентрация ИЛ-6 остается существенно меньше, чем концентрация его растворимых рецепторов. При этом, по мнению Е.Н. Choу и соавт. [3], решение о разработке ГИБП, специфичных к ИЛ-6Р, а не к самому ИЛ-6, было основано на данных о меньшей вариабельности у больных концентрации ИЛ-6Р, чем самого ИЛ-6, что потенциально позволяет оптимизировать дозу и кратность введения препарата.

ОКЗ относится к классу ингибиторов ИЛ-6, но по механизму действия отличается от ТЦЗ и САР, которые блокируют ИЛ-6Р. На фоне улучшения клинических проявлений РА при применении ТЦЗ отмечено увеличение уровня в сыворотке крови как ИЛ-6, так и рИЛ-6Р. Так, N. Nishimoto и соавт. [28] при анализе образцов сывороток крови, отобранных в ходе РПКИ I/II фазы от 20 здоровых взрослых добровольцев и 33 больных РА, получавших ТЦЗ в/в в дозе не более 8 мг/кг один раз в 2 недели, выявили повышение уровня ИЛ-6 и рИЛ-6Р как у здоровых добровольцев, так и у больных РА. У пациентов с РА применение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в 2 недели сопровождалось постепенным увеличением рИЛ-6Р, концентрация которых достигала плато на 42-й день терапии и более 95% рИЛ-6Р были связаны с ТЦЗ. Напротив, наибольшее повышение концентрации ИЛ-6 наблюдалось уже 14-й день и не изменялось к 42-му дню терапии.

При этом данные экспрессии мРНК ИЛ-6 после введения ТЦЗ в клетках периферической крови не позволили авторам сделать вывод, что введение ТЦЗ увеличивало продукцию ИЛ-6. Кроме того, до введения ТЦЗ значения СРБ слабо коррелировали с уровнем ИЛ-6 ($r=0,19$), в то время как гораздо более сильная связь между этими показателями наблюдалась после блокады ИЛ-6Р ($r=0,67$). В нашем исследовании, напротив, ИЛ-6 статистически значимо положительно коррелировал с уровнем СРБ до начала терапии ОКЗ, а через 3 и 6 месяцев лечения данной взаимосвязи уже не отмечалось.

Подобные закономерности выявлены и для другого ингибитора рИЛ-6Р левилимаба [28]. В исследовании II фазы AURORA оценивались эффективность, безопасность, фармакодинамические эффекты препарата левилимаб (ингибитор ИЛ-6Р) у больных РА с недостаточным ответом на МТ. Было установлено, что п/к введение препарата левилимаб в дозе 162 мг 1 раз в неделю сопровождается повышением концентраций ИЛ-6 и рИЛ-6Р в сыворотке крови у пациентов с активным РА при быстром снижении концентрации СРБ, достигающей нормальных значений на 14-й день от начала лечения. При этом уровень ИЛ-6 повышался и достиг плато на 7-й день терапии, оставаясь практически неизменным до 28 суток, а затем начинал снижаться, оставаясь, однако, выше первоначальных значений через 56 и 84 дня. Напротив, значения рИЛ-6Р в сыворотке крови неуклонно повышались и не достигли плато даже к окончанию всего срока наблюдения (2016 часов = 84 дня). N. Nishimoto и соавт. [28] связывают повышение уровня рИЛ-6Р в сыворотке, наблюдаемое после введения ТЦЗ, с образованием иммунных комплексов рИЛ-6Р/ТЦЗ и увеличением периода его полувыведения из сыворотки.

Полагают, что уровень ИЛ-6 в сыворотке зависит от баланса между его продукцией и выведением из кровотока. При этом введение ТЦЗ не приводит к увеличению синтеза ИЛ-6 [27]. Уровни ИЛ-6 достигают устойчивого состояния, когда скорость его синтеза соответствует скорости деградации. Полагают, что основным механизмом повышения ИЛ-6 в сыворотке крови после введения ТЦЗ

является не прямая деградация белка ИЛ-6, а ингибирование его клиренса, опосредованного связыванием с рИЛ-6Р. Кроме того, повышенный уровень свободного ИЛ-6 во время лечения ТЦЗ более точно отражает реальную продукцию ИЛ-6 и истинную активность заболевания, чем его уровень в сыворотке до лечения данным препаратом. При этом если гиперпродукция ИЛ-6 нейтрализована адекватной терапией, уровень ИЛ-6 в сыворотке снижается за счет естественной деградации белка. Возможно, подобный механизм повышения ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА характерен и для левалимаба. Напротив, ОКЗ снижает концентрацию свободного ИЛ-6 и не препятствует его естественной утилизации через буферную систему: рИЛ-6Р и gp130 [11, 25, 26].

Эти данные в определенной мере объясняют качественные и количественные различия механизмов повышения ИЛ-6, рИЛ-6Р у больных РА при применении ингибиторов двух разных мишеней ИЛ-6: ИЛ-6Р (ТЦЗ, САР и левалимаба) и прямого ингибитора ИЛ-6 (ОКЗ). При блокаде ИЛ-6Р нарушается естественная утилизация ИЛ-6 и происходит накопление свободного ИЛ-6, в то время как при прямой блокаде ИЛ-6 уровень свободного ИЛ-6 снижается. Очевидно, это имеет и определенное клиническое значение. Так, с повышением ИЛ-6 связывают развитие парадоксальных реакции на фоне применения ТЦЗ у больных РА, в частности появление псориазоподобного поражения кожи и псориаза [29, 30].

Основываясь на длительном по времени клиренсе комплекса ИЛ-6Р/ТЦЗ/левалимаб (42–84 дня), возможно, что при отмене по различным причинам у больных РА, находящихся в ремиссии или низкой активности заболевания, любого ингибитора ИЛ-6Р можно ожидать более выраженное обострение болезни. При невозможности продолжения терапии по немедикаментским или административным причинам данным классом препаратов для предотвращения возможного «rebound»-эффекта после применения ингибиторов ИЛ-6Р следует как можно раньше рассмотреть возможность применения прямого ингибитора ИЛ-6 (ОКЗ). Очевидно, что в этом случае перевод на препарат с другим механизмом действия из группы ингибиторов ИЛ-6, в частности ОКЗ, оправдан именно для нивелирования связанных с повышением концентрации ИЛ-6 эффектов в связи с быстрым снижением в плазме крови концентрации последнего и отсутствием повышения рИЛ-6Р. Оптимальные сроки для такого переключения могут быть основаны как на данных фармакокинетики и фармакодинамики (концентрация комплекса ОКЗ/ИЛ-6 которого выходит на плато в течение 15 дней от момента начала терапии и сохраняется до 3 месяцев), так и на результатах из реальной клинической практики. Так, по данным многоцентрового исследования, оптимальным сроком для назначения ОКЗ после отмены ингибиторов ИЛ-6Р для п/к форм ТЦЗ и САР являлись 32,4 дня, а для внутривенной формы ТЦЗ – 56,3 дня. При этом максимальный интервал, на всей продолжительности которого индексы

активности и лабораторные показатели РА не ухудшались, для всех больных составил до 40 дней включительно [16]. Таким образом, перевод в более поздние сроки приводит к активизации аутоиммунного воспаления, в том числе, вероятно, и за счет «синдрома отмены».

Данные о динамике цитокинов на фоне терапии ОКЗ больных РА, полученные в настоящей работе, позволяют обсуждать и другие клинические особенности его применения. Так, ранее, при оценке эффективности тофацитиниба у больных РА в реальной клинической практике, мы обнаружили, что уровень ИЛ-6, СРБ, СОЭ и показателей активности болезни (DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI) имел постоянный и статистически значимый тренд к снижению как через 3, так и через 6 месяцев терапии [31]. Кроме того, в отличие от ОКЗ, тофацитиниб оказывал влияние на уровни ИНФ- γ , ИЛ-25 и ИЛ-31. Таким образом, за счет обратимой ингибиции янус-киназ, участвующих в передаче цитокин-опосредованного сигнала, тофацитиниб способен оказывать влияние на продукцию не только ИЛ-6, но и других цитокинов. Данные настоящего исследования в реальной клинической практике подтверждают выраженный клинический противовоспалительный эффект ОКЗ, преимущественно через воздействие на сам ИЛ-6. Возможно, этот факт, а также данные РКПИ и реальной клинической практики о положительном влиянии ОКЗ на концентрацию гемоглобина и количество эритроцитов [16, 22] имеют большое значение при выборе терапии при рефрактерном РА у пациентов, имеющих системные проявления болезни в виде анемии. Известно, что одним из нежелательных явлений таргетных БПВП (блокаторов янус-киназ) является анемия, что обусловлено их влиянием через JAK2/STAT5 на синтез эритропоэтина и эритропоэз [32].

В целом результаты исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА. Применение ОКЗ приводит к увеличению концентрации общего ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА на фоне снижения показателей клинико-лабораторной активности заболевания. Наше исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размера выборки и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих работах. Тем не менее, в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА, которые позволяют подойти к расшифровке механизмов действия ОКЗ в отношении механизмов и последствий ингибиции ИЛ-6.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition

for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020; 7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2

- 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

4. 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
5. 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
6. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
7. Насонов ЕЛ, Лиля 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-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
8. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: New monoclonal antibodies. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(3):219-230. doi: 10.1358/dot.2018.54.3.2788019
9. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
10. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: Studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
11. Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
12. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
13. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Буланов НМ, Шевцова ТП, и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Gulyaev SV, Bulanov NM, Shevtsova TP, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(2):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74
14. Акимова АА, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Лetyagina EA, Ильина НА, и др. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):25-33. [Akimova AA, Banchchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Ilyina NA, et al. Results of a 12-week open-label, noninterventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):25-33 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-25-33
15. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
16. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6 на ингибитор интерлейкина-6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307-319. [Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya YY, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):307-319 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-307-319
17. 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
18. Fleischmann R, Kivitz AJ, Wagner F, Feinstein JA, Fuhr U, Rech J, et al. A pilot study investigating the tolerability and pharmacodynamic effect of single intravenous/subcutaneous doses of olokizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheumat*. 2012;64(10 Suppl):576-577.
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
20. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматоидный артрит. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed). Rheumatoid arthritis. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
21. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
22. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
23. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
24. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
25. 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
26. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of intravenous and subcutaneous CDP6038 in male and female subjects with rheumatoid arthritis on a stable dose of methotrexate: Clinical Study Report RA0010 (final). UCB Celltech;2011.
 27. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 1998;7(5):347-353. doi: 10.1080/09629359890875
 28. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008;112(10):3959-3964. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846
 29. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Iivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141-151 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699
 30. Hayakawa M, Izumi K, Higashida-Konishi M, Ushikubo M, Tsukamoto M, Akiya K, et al. Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient with rheumatoid arthritis: A case-based review. *Rheumatol Int.* 2019;9(1):161-166. doi: 10.1007/s00296-018-4175-1
 31. Chen YT, Chang CH. Tocilizumab-induced psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis: A case report and literature review. *Dermatol Sin.* 2021;39:89-90. doi: 10.4103/ds.ds_57_20
 32. Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Авдеева АС, Леонтьева ЕА, и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):693-699. [Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Avdeyeva AS, Leontyeva EA, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):693-699 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699
 33. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-221. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Левшин Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

Колинько А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1379-8511>

Минеева Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-3326>

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

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

Применение при системной склеродермии отечественного препарата «Ацеллбия» – биоаналога ритуксимаба

Л.П. Ананьева¹, Л.А. Гарзанова¹, О.В. Десинова¹, Р.У. Шаяхметова¹, М.Н. Старовойтова¹, О.А. Конева¹, О.Б. Овсянникова¹, С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.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: Ананьева Лидия Петровна, lp@yandex.ru
Contacts: Lidia Ananyeva, lp@yandex.ru

Поступила 04.04.2023
Принята 11.07.2023

Введение. Возможности современной терапии системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза) остаются ограниченными, так как большинство применяемых при этом заболевании лекарственных препаратов не обладают болезнью-модифицирующим действием. Это побуждает к изучению новых подходов, потенциально влияющих на лежащие в основе болезни фундаментальные патологические процессы. Одним из примеров является анти-В-клеточная терапия, в частности, ритуксимабом (РТМ). Несмотря на отсутствие регистрации РТМ для лечения системной склеродермии, накоплен большой положительный опыт его применения, что нашло отражение в недавних метаанализах и ряде клинических рекомендаций. Сложные и дорогостоящие методы получения генно-инженерных биологических препаратов способствовали появлению более доступных биоаналогов, одним из которых является биоаналог РТМ – препарат Ацеллбия (ЗАО «Биокад», Россия). Биоэквивалентность Ацеллбии (АЦБ) оригинальному препарату ранее была доказана на примере ревматоидного артрита и продемонстрирована при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости Ацеллбии у пациентов с системной склеродермией.

Материал и методы. В проспективное неконтролируемое исследование были включены 20 пациентов (в т. ч. 14 женщин) в возрасте 50 ± 14 лет, с длительностью болезни $3,5 \pm 2,7$ года. Показаниями для назначения АЦБ были высокая активность заболевания и наличие факторов риска прогрессирования. У всех пациентов имелись признаки интерстициального поражения легких, 13 (65%) были позитивны по антителам к топоизомеразе-1. Ни один пациент ранее не лечился генно-инженерными биологическими препаратами. Все пациенты принимали глюкокортикоиды в низких дозах, во время исследования 15 (75%) пациентов не принимали иммуносупрессанты. Препарат АЦБ назначался по 2 г (2 приема по 1 г с интервалом в неделю) при включении в исследование и повторно по такой же схеме через 6–8 мес. – всего 4 г. Оценка основных параметров заболевания проведена до начала терапии (точка 0), перед вторым курсом АЦБ – в среднем через $7,2 \pm 1,7$ мес. (точка 1) и в конце наблюдения – через $13,4 \pm 1,6$ мес. (точка 2).

Результаты. На фоне устойчивой деплеции В-клеток в периферической крови отмечалась положительная динамика основных проявлений заболевания. При промежуточной оценке (между точками 0–1) статистически значимых различий по основным параметрам не было достигнуто, за исключением кожного счета. В конце исследования по большинству показателей также отмечено статистически значимое улучшение между точками 0–2. Статистически значимо уменьшилась активность заболевания, а кожный счет к концу наблюдения снизился вдвое (с $12,8 \pm 11$ до $6,2 \pm 5,6$ балла; $p=0,002$). Форсированная жизненная емкость легких (в % от должного) увеличилась с $89 \pm 18,2$ до $98,26 \pm 16,13\%$ ($p=0,0002$), а диффузионная способность легких (в % от должного) – с $56,8 \pm 15,7$ до $61,9 \pm 17,2\%$ ($p<0,019$). Отмечено статистически значимое снижение С-реактивного белка, антител к топоизомеразе-1, а также IgG (с $12,6 \pm 2,6$ до $10,2 \pm 2,2$ г/л). Восстановления нормального уровня В-лимфоцитов не произошло ни в одном случае, а полная деплеция В-лимфоцитов в конце исследования сохранялась у 83% пациентов (у 15 из 18). Статистически значимо улучшился показатель качества жизни SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) ($p=0,0001$), а также была снижена средняя доза преднизолона с $11,0 \pm 2,7$ до $9,4 \pm 2,3$ мг/сут. ($p=0,03$). Положительная динамика по данным компьютерной томографии легких была очевидной у 9 (45%) человек за счет уменьшения признака «матового стекла». Частота и спектр нежелательных явлений соответствовали уже известным для РТМ. Из 20 пациентов, получивших два курса АЦБ, 2 выбыли из оценки в точке 2 по причине наступления беременности (1) и развития рака легкого (1). Всего было зарегистрировано 11 (55%) нежелательных событий у 9 (45%) пациентов, большинство были отнесены к мягким. Инфекционные осложнения развились у 7 (35%) человек, в том числе респираторные инфекции верхних дыхательных путей (4), позитивность в диаскин-тесте (2), отит (1), цистит (1) и холецистит (1). У одного пациента развился тромбоз вен голени и в одном случае был выявлен рак легких.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что биоаналог ритуксимаба АЦБ может применяться для лечения системной склеродермии. В краткосрочном проспективном неконтролируемом исследовании показаны хорошая эффективность и приемлемая безопасность биоаналога АЦБ при системной склеродермии. Доказаны статистически значимое уменьшение кожного фиброза и улучшение легочных функций, отражающих подавляющее действие на системный склеродермический процесс. Клинический эффект АЦБ проявлялся к 6-му месяцу от начала терапии и достигал максимума через год после ее инициации. Профиль переносимости был удовлетворительным. В связи с хорошей эффективностью АЦБ может назначаться пациентам с системной склеродермией при неэффективности и/или непереносимости иммуносупрессантов, а также рассматриваться как препарат первого ряда. Полученные нами данные должны быть подтверждены результатами контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, ацеллбия

Для цитирования: Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Десинова ОВ, Шаяхметова РУ, Старовойтова МН, Конева ОА, Овсянникова ОБ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Применение при системной склеродермии отечественного препарата «Ацеллбия» – биоаналога ритуксимаба. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):485–492.

THE USE OF “ACELLBIA” – A BIOSIMILAR OF RITUXIMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva¹, Lyudmila A. Garzanova¹, Oxana V. Desinova¹, Rushana U. Shayakhmetova¹, Mayya N. Starovoytova¹, Olga A. Koneva¹, Olga B. Ovsyannikova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Introduction. The possibilities of modern therapy for systemic sclerosis (SSc) remains limited, since most of the used drugs do not have a disease-modifying effect. This encourages the study of new approaches that potentially affect the fundamental pathological processes underlying the disease. One example is anti-B cell therapy, in particular rituximab (RTX). Until now RTX do not have a registration for the treatment of SSc, but there is a large positive experience of its use, which is reflected in recent meta-analyses and clinical recommendations. Complicated and expensive methods for obtaining genetically engineered biological preparations have contributed to the emergence of more accessible biosimilars, one of which is the RTX biosimilar, Acellbia (Biocad, Russian Federation). The “biosimilar” versions of RTX might reduce the cost of therapy and increase patients accessibility to this treatment option. The RTX biosimilar Acellbia (ACB) has received approval in Russian Federation in 2014 for all indications held by reference RTX (including rheumatoid arthritis and ANCA-associated vasculitis).

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of Acellbia in patients with systemic sclerosis.

Material and methods. Our prospective uncontrolled study included 20 patients (14 women) aged 50±14 years, with a disease duration of 3.5±2.7 years. Indications for the prescribing of ACB were high disease activity and the presence of risk factors for progression. All patients had radiological signs of interstitial lung disease, 13 (65%) were positive for antibodies to topoisomerase I. None of the patients had previously been treated with biological therapy. All patients received glucocorticoids in low doses and 15 (75%) patients were not on concomitant immunosuppressants during the study. ACB was administered in doses of 2 g (two doses of 1 g with a weekly interval) at inclusion of the study and after 6–8 months according to the same scheme, cumulative dose – 4 g. An assessment of basic measurements was obtained at baseline (Point 0), before the second course (after 7.2±1.7 mo, Point 1) and at the end of follow-up (13.4±1.6 mo, Point 2). The results are presented in the form of mean values and standard deviations.

Results. There was a positive effect on the main manifestations of the disease, which accompanied by stable depletion of CD19⁺ B lymphocytes in the peripheral blood. At the intermediate assessment (between points 0–1), no significant changes were observed, with the exception of the skin score. At the end of the study, most of the parameters showed a significant improvement between points 0–2. The activity of the disease (EScSG-AI) decreased, and the skin score decreased from 12.8±11 to 6.2±5.6 ($p=0.002$). The forced vital capacity (% of predicted) increased from 89±18.2 to 98.26±16.13% ($p=0.0002$), and the diffusion capacity of the lungs (% of predicted) increased from 56.8±15.7 to 61.9±17.2% ($p<0.019$). A significant decrease in CRP, antitopoisomerase-1 antibodies, as well as IgG (from 12.6±2.6 to 10.2±2.2 g/l) was noted. Repopulation to normal level of B lymphocytes did not occur in any case, and complete depletion of B lymphocytes at the end of the study was maintained in 83% of patients (15 of 18). The quality of life questionnaire SHAQ improved ($p=0.0001$), and the average dose of prednisolone was reduced from 11.0±2.7 to 9.4±2.3 mg/day ($p=0.03$). Positive changes according to HRCT was evident in 9 (45%) patients due to a decrease in ground glass opacity. The frequency and spectrum of adverse events (AEs) corresponded to those already known for RTX. Of the 20 patients who received 2 courses of ACB, two withdrew from the evaluation at Point 2 due to pregnancy (1) and lung cancer (1). A total of 11 (55%) AEs were reported in 9 (45%) patients, most of them were classified as mild. Infectious complications developed in 7 (35%) patients: respiratory infections of the upper respiratory tract (4), positivity in the TB skin test (2), otitis (1), cystitis (1) and cholecystitis (1). One patient developed calf vein thrombosis and lung cancer was diagnosed in one case.

Conclusion. Our data suggest that Acellbia could be used for the treatment of SSc. A short-term, prospective, uncontrolled study showed good efficacy and acceptable safety of the ACB biosimilar in SSc. A significant decrease of skin fibrosis and improvement of lung functions have been proven. The clinical effect of ACB manifested by the 6th month from the start of therapy and reached its maximum one year after its initiation. Due to the positive efficacy of ACB, it can be prescribed for the patients with SSc with ineffectiveness and/or intolerance to immunosuppressants, and could be considered as a first-line therapy. Our data should be confirmed by the results of controlled clinical trials.

Key words: systemic sclerosis, rituximab, Acellbia

For citation: Ananyeva LP, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, Starovoytova MN, Koneva OA, Ovsyannikova OB, Glukhova SI, Nasonov EL. The use of “Acellbia” – a biosimilar of rituximab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):485–492 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-485-492

Введение

Основу патогенеза системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (СИРЗ) составляет сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [1]. Фундаментальную роль в иммунопатогенезе СИРЗ играет патологическая активация В-лимфоцитов, которые реализуют свой патогенный потенциал посредством ряда известных механизмов, включающих синтез аутоантител, образование иммунных комплексов, активирующих систему комплемента, дисбаланс синтеза провоспалительных и других регуляторных цитокинов; антиген-презентирующую функцию, которая ведет в активации Т-лимфоцитов, и др. [2, 3]. Достижения в понимании патогенеза СИРЗ в последние годы способствовали созданию и исследованиям ряда новых таргетных препаратов, направленных на подавление патологической активации В-клеток. К таким препаратам относится ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов, вызывающие депле-

цию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях. Большая теоретическая база для клинического применения РТМ была суммирована в солидной российской монографии [4]. К настоящему времени РТМ успешно применяется для лечения многих СИРЗ.

К одному из тяжелых аутоиммунных заболеваний относится системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое отличается избыточными фибропролиферативными процессами системного характера. ССД потенциально может приводить к поражению жизненно важных органов, в связи с чем сопровождается снижением качества жизни и имеет неблагоприятный прогноз [5]. В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе ССД, что создает теоретические предпосылки для применения анти-В-клеточной терапии при этом заболевании [6]. К настоящему времени накопился достаточно большой опыт клинического применения РТМ при ССД. Показано, что на фоне лечения РТМ улучшалось общее состояние, уменьшался кожный синдром, купировалось суставное и/или мышечное воспаление и тормозилось прогрессирование фиброза внутренних органов при хорошем соотношении риск/польза [7–9].

Использование РТМ при тяжелых ревматических заболеваниях значительно повысило эффективность терапии и улучшило прогноз, однако было связано с существенным удорожанием терапии. Снижение стоимости лечения дорогостоящими инновационными препаратами частично решается благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относится РТМ [10].

В 2014 г. Российская биотехнологическая компания «Биокад» воспроизвела в Российской Федерации (РФ) биоаналог РТМ – препарат Acellbia® (BCD-020). Ацеллбия (АЦБ) была авторизована в РФ и 20 других странах по тем же показаниям, что и референтный продукт MabThera®. В доклинических и клинических исследованиях BCD-020 продемонстрировал весьма сходные структурные, физико-химические, функциональные и клинические свойства, такие как иммуногенность, при прямом сравнении с референтным препаратом. Переход с эталонного РТМ на биоаналог BCD-020 и наоборот не имеет негативных последствий для эффективности и безопасности терапии.

В 2016 г. было проведено международное клиническое исследование BIORA, сравнившее препараты АЦБ и Мабтера у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) и подтвердившее терапевтическую эквивалентность этих препаратов [11]. В последующем в российском многоцентровом рандомизированном клиническом испытании (РКИ) ALTERRA препарат АЦБ подтвердил свою эффективность и безопасность в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом [12]. Полученные результаты доказали потенциальную взаимозаменяемость препаратов Мабтера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве первого ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА. В длительном процессе подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности биоаналогов с оригинальными ГИБП наряду с РКИ возможно использование результатов неконтролируемых исследований, которые проводятся в обычной клинической практике. В связи с вышесказанным появление биоаналога РТМ в России и убедительные доказательства его биоэквивалентности с Мабтерой на примере РА послужили основанием применить АЦБ у пациентов с ССД.

Целью исследования было проспективное изучение эффективности и переносимости Ацеллбии у наивных к биологической терапии пациентов с системной склеродермией в течение не менее 12 месяцев наблюдения.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование было включено 20 пациентов, госпитализированных в клинику НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг. Учитывая, что АЦБ назначалась вне официальных показаний, все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом испытании с применением АЦБ. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ССД [13]. Показаниями для назначения АЦБ были

высокая активность заболевания и наличие факторов риска прогрессирования. Все пациенты принимали глюкокортикоиды в низких дозах, половина пациентов получали иммуносупрессанты до включения в исследование. Ни один пациент ранее не лечился каким-либо ГИБП. АЦБ назначалась по 2 г внутривенно капельно (два приема по 1 г с интервалом в неделю) при включении в исследование и повторно через 6–8 месяцев по такой же схеме; суммарно пациенты получили 4 г. Оценка основных параметров проведена до начала терапии (точка 1), перед вторым курсом АЦБ – в среднем через $7,2 \pm 1,7$ месяца (точка 2) и в конце наблюдения – через $13,4 \pm 1,6$ месяца (точка 3). Из 20 пациентов, получивших второй курс АЦБ, 2 (10%) выбыли из оценки в конечной точке 3.

Для оценки эффективности терапии РТМ наряду с рядом основных параметров, характеризующих активность заболевания [14], определяли кожный счет, косвенно отражающий процессы кожного фиброобразования и наиболее часто применяющийся в качестве первичной точки достижения эффекта в РКИ [15]. Динамические изменения легочной функции оценивали с использованием спирометрии (Master Screen PFT, Viasys, Германия), в частности с использованием показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), косвенно отражающего признаки легочного фиброобразования, а также на основании диффузионной способности легких (ДСЛ), оцениваемой методом одиночного вдоха. Результаты функциональных легочных тестов приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. Диагноз интерстициальной пневмонии устанавливался на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Для оценки качества жизни использовали опросник НАК (Health Assessment Questionnaire), модифицированный для пациентов ССД – SNAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) [16]. АНФ определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеток Her-2 (Immco, США). За границу нормы принимали титры АНФ $< 1:160$. Антитела к топоизомеразе-1 (анти-Топо-1) и антицентромерные антитела (АЦА) выявляли с использованием иммуноферментного метода (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Определение количества CD19⁺ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии (анализатор Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США). Нормальный уровень клеток в периферической крови составил 6–19%, абсолютного количества – $0,1–0,5 \times 10^9$ /л. Полной деплецией CD19⁺ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови $< 0,005 \times 10^9$ /л. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Результаты

На фоне проводимой терапии отмечено существенное улучшение по большинству оцениваемых параметров как через первые полгода, так и в конце исследова-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов с системной склеродермией при включении в исследование

Параметры	Значение
Женщины, <i>n</i> (%)	14 (70)
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	49,7±14
Длительность болезни (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	3,5±2,7
В том числе менее 3 лет, <i>n</i> (%)	13 (65)
Диффузная форма болезни, <i>n</i> (%)	11 (55)
Позитивность по АНФ, <i>n</i> (%)	19 (95%)
Позитивность по анти-Топо-1, <i>n</i> (%)	13 (65)
Позитивность по АЦА*, <i>n</i> (%)	2*
Частота ИПЛ, <i>n</i> (%)	20 (100)
Прием преднизолона при включении, <i>n</i> (%)	20 (100)
Средняя суточная доза (мг/сут.), <i>M</i> ± <i>σ</i>	11,0±2,7
Иммуносупрессанты до включения, <i>n</i> (%)	9 (45)
Иммуносупрессанты во время исследования, <i>n</i> (%)	5 (25)

Примечание: *M*±*σ* – среднее значение и стандартное отклонение; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-Топо-1 – антитела к топоизомеразе-1; АЦА – антицентромерные антитела; ИПЛ – интерстициальные поражения легких; * – одна из пациенток одновременно имела позитивность и по анти-Топо-1

ния. В точке 1 хороший эффект был достигнут у 15 (75%) из 20 пациентов, удовлетворительный – у 4 (20%), не было эффекта у 1 (5%) пациентки. В точке 2 хороший эффект был отмечен в 78% случаев и удовлетворительный – в 22% случаев. Динамика показателей, отражающих количественные изменения отдельных проявлений болезни, представлена в таблице 2. При промежуточной оценке в точке 1 по срав-

нению с исходной точкой статистически значимых различий по большинству параметров не было, несмотря на отчетливую тенденцию к улучшению.

В конце исследования, в точке 2, по наиболее существенным показателям было достигнуто статистически значимое улучшение, включая снижение общего индекса активности. Показатель кожного счета к концу наблюдения снизился вдвое (разница составила 6,64 балла), причем снижение было клинически значимым (≥5%). Существенно улучшились и показатели легочной функции: ФЖЕЛ увеличилась на 9% (≥5%, т. е. клинически значимо), ДСЛ увеличилась на 5%. При этом снижение ФЖЕЛ >10% через 6 месяцев было отмечено только у одной пациентки (у которой в последующем был выявлен рак легкого). Снижения ФЖЕЛ >10% в конце исследования не было, увеличение ФЖЕЛ более 5% было отмечено у 13 (72%) из 18 пациентов, в то время как ухудшение >5% – только в одном случае (при положительной динамике ДСЛ). Отмечено также снижение титров, специфичных для ССД антител к топоизомеразе-1. Важно, что клиническое улучшение сопровождалось и улучшением показателя качества жизни, а также уменьшением средней дозы преднизолона. Положительная динамика по данным МСКТ (по заключению рентгенолога) была очевидной у 9 (45%) человек за счет уменьшения признака «матового стекла». При включении в исследование признаков артрита не было ни в одном случае, и они не появились до конца исследования, а мышечная слабость, изначально беспокоившая 5 пациентов, полностью купировалась. Одышка разной степени исходно беспокоила 18 человек, в конце исследования отмечалось уменьшение класса одышки (по NYHA (New York Heart Association)) у 9 из 18 пациентов.

Таблица 2. Изменение клинических и лабораторных показателей на фоне лечения

Параметры	Точка 0 (<i>n</i> =20)	Точка 1 (<i>n</i> =20)	Точка 2 (<i>n</i> =18)	<i>p</i> ₀₋₁ *	<i>p</i> ₀₋₂ *
Индекс активности, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,1±1,0	1,6±0,9	1,3±0,86	0,001	0,001
Кожный счет, <i>M</i> ± <i>σ</i>	12,75 ± 11,1	8,25±7,72	6,16±5,7	0,002	0,002
ФЖЕЛ (% от должного), <i>M</i> ± <i>σ</i>	89,1±18,2	92,31±19,21	98,26±16,1	НЗ	0,002
ДСЛ (% от должного), <i>M</i> ± <i>σ</i>	56,67±15,7	58,11±17,71	61,86±17,2	НЗ	0,019
СДЛА (мм рт. ст.), <i>M</i> ± <i>σ</i>	34,35±5,14	35,0±4,83	33,78±5,7	НЗ	НЗ
ФИ (%), <i>M</i> ± <i>σ</i>	65,05±5,33	64,4±4,32	66,66±4,2	НЗ	НЗ
Тест 6-минутной ходьбы (м), <i>M</i> ± <i>σ</i>	497,65±94,5	506,5±59,7	534,7±68,5	НЗ	НЗ
SNAQ (баллы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	1,13±0,63	0,98±0,68	0,58±0,49	НЗ	0,001
СРБ (мг/л), <i>M</i> ± <i>σ</i>	6,24±6,72	4,13±4,25	3,59±3,42	НЗ	НЗ
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,35 [1,1; 9,1]	2,26 [0,85; 6,5]	3,6 [0,9; 4,9]	НЗ	НЗ
СОЭ (мм/ч), <i>M</i> ± <i>σ</i>	11,5±5,8	8,3±4,0	10,77±7,8	0,007	НЗ
Иммуноглобулин G (г/л) <i>M</i> ± <i>σ</i> (норма 7–16 г/л)	12,6±2,3	11,5±1,6	10,2±2,2	НЗ	0,002
а-Топо-1 (ед/мл), <i>M</i> ± <i>σ</i> **	169,2±40,4	147±51,4	108,4±56,8	НЗ	0,003
В-клетки (%), <i>M</i> ± <i>σ</i>	13,19±8,43	0,08±0,17	0,07±0,14	0,001	0,001
В-клетки (%), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [4; 19,8]	0 [0; 0,002]	0 [0; 0,001]	0,001	0,001
В-клетки (абс.), <i>M</i> ± <i>σ</i>	0,329±0,34	0,0016±0,003	0,0019±0,004	0,001	0,001
В-клетки (абс.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,267 [0,07; 0,4]	0 [0; 0,002]	0 [0; 0,001]	0,001	0,001
СКФ по СКД-EPI (мл/мин), <i>M</i> ± <i>σ</i>	90,3±18,1	89,05±15,7	89,4±14,3	НЗ	НЗ
Преднизолон (мг/сут.), <i>M</i> ± <i>σ</i>	11,0±2,7	10,75±2,0	9,4±2,3	НЗ	0,03

Примечание: *M*±*σ* – среднее значение и стандартное отклонение; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФИ – фракция изгнания левого желудочка; SNAQ – Scleroderma Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; а-Топо-1 – анти топоизомеразные антитела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – статистическая значимость изменений между точками 0 и 1, 0 и 2; НЗ – статистически не значимо; ** – у пациентов, позитивных по анти-Топо-1 (*n*=13)

Как видно из таблицы 2, в конце исследования произошло статистически значимое снижение уровня иммуноглобулина G (IgG), хотя средние значения находились в нормальных пределах. В конце исследования только у 1 (6%) пациента было снижение показателя до 6 г/л. У этого пациента через 6 месяцев от инициации АЦБ развились инфекционные осложнения (ОРВИ и отит), которые успешно купировались приемом антибактериальных препаратов. Положительная динамика основных проявлений заболевания происходила на фоне выраженной деплеции В-клеток в периферической крови, которая определялась как в точке 1, так и в точке 2. Как процентное, так и абсолютное количество В-клеток, исходно нормальное, закономерно резко снизилось на фоне лечения у всех пациентов и находилось в диапазоне полной деплеции у 18 (90%) пациентов в первой точке и у 15 (83%) – во второй. Репопуляция В-лимфоцитов началась к концу исследования; только у 3 пациентов, нормализации уровня В-клеток не произошло ни в одном случае.

Частота и спектр нежелательных явлений (НЯ) соответствовали уже известным для РТМ. Всего было зарегистрировано 11 (55%) НЯ у 9 (45%) пациентов; большинство были отнесены к мягким НЯ. Инфузионных реакций не было. Инфекционные осложнения развились у 5 (25%) человек и включали респираторные инфекции верхних дыхательных путей (4) и по одному случаю отита, цистита и холецистита. У двух пациентов была обнаружена позитивность в Диаскин-тесте, которая потребовала профилактической терапии. У одного пациента развился тромбоз вен голени, и в одном случае был выявлен рак легких.

Обсуждение

Хорошая эффективность и переносимость РТМ при ССД показана в нескольких систематических обзорах и метаанализах [17–19]. Несмотря на то, что РТМ не зарегистрирован для лечения ССД, в реальной клинической практике он достаточно широко применяется вне показаний во многих странах. Это связано с уже достаточно большим позитивным опытом его применения и включением в ряд актуальных рекомендаций. Перспективность применения РТМ при ССД подтверждается недавним сообщением о регистрации РТМ для лечения ССД в Японии [20].

В нашем проспективном исследовании показана эффективность при ССД анти-В-клеточной терапии с использованием отечественного препарата АЦБ – биоаналога РТМ. Полученные данные отражают статистически значимое улучшение большинства проявлений болезни: снижение общей активности, уменьшение кожного фиброза и улучшение легочной функции, а также уменьшение уровня специфических аутоантител к Топо-1. Важно, что общий эффект сопровождался не только уменьшением суточной дозы преднизолона, но и улучшением качества жизни (SHAQ). Результаты применения АЦБ подтверждают гипотезу о ключевой роли В-клеток в патогенезе ССД, так как стойкая и глубокая деплеция этих клеток привела к клинически значимому улучшению основных проявлений заболевания.

Можно отметить, что включенные в данное испытание АЦБ пациенты ранее не получали ГИБП, и большая их часть (75%) не получала иммуносупрессанты во время исследования. Но и при практическом отсутствии другой терапии (кроме неэффективных ранее глюко-

кортикоидов) не произошло ухудшения, а выраженность достигнутого клинического эффекта не только не уступала опубликованным данным, но и была выше в плане влияния на легочные тесты, свидетельствуя об эффективности АЦБ в нашей группе пациентов. Эффективность АЦБ у пациентов, не получавших иммуносупрессанты, предполагает возможность применения биоаналога РТМ в виде монотерапии и как препарата первой линии в лечении ССД.

Позитивный эффект АЦБ на основные клинические и лабораторные показатели пациентов ССД оказался очень близким к оригинальному РТМ, эффективность которого что представлено в опубликованных ранее исследованиях [7, 8, 9, 21]. Большое сходство эффектов АЦБ и оригинального РТМ согласуется с предварительными данными выполненного нами ранее годичного исследования наблюдательного характера, в котором сравнивалась эффективность Мабтеры (31 пациент) и АЦБ (31 пациент) у пациентов с ССД с аналогичными клиническими характеристиками [22]. При сравнении клинико-иммунологических эффектов терапии оригинальным препаратом и его биоаналогом была выявлена сходная динамика всех анализируемых показателей (активность, кожный счет, легочные функции, степень деплеции В-клеток, уровень IgG и др.). Профиль безопасности также был сходным. Предварительные свидетельства биоэквивалентности АЦБ и оригинального РТМ, полученные нами при лечении пациентов ССД, согласуются с уже доказанной биоэквивалентностью АЦБ с оригинальным РТМ при лечении РА в рамках РКИ высокого качества (о чем было сказано во введении), а также с успешным применением АЦБ при системных васкулитах [23].

Сходный позитивный опыт применения биосимиляра РТМ (СТ-P10, Tguxima), зарегистрированного для лечения РА в Европе, был продемонстрирован в Италии у 33 пациентов с ССД, которые получили 2 г биоаналога РТМ за 6 месяцев, а две трети пациентов одновременно получали еще и глюкокортикоиды и/или иммуносупрессанты [24]. Авторы расценили новый препарат как эффективную и более экономичную опцию для лечения ССД. Интересно, что в этом 6-месячном исследовании сходный ответ на биосимиляр РТМ был получен как у получавших ранее другие ГИБП, так и у наивных пациентов. К концу исследования статистически значимое улучшение было получено только для кожного счета, скорости оседания эритроцитов и индекса DAS-28 (Disease Activity Score 28), но не для показателей легочной функции (которые оставались стабильными). В нашем исследовании мы также не получили через 6 месяцев статистически значимых различий большинства оцениваемых показателей, кроме кожного счета, но через год после того, как пациенты получили по 4 г АЦБ, отмечено отчетливое нарастание эффективности лечения (табл. 2). Очевидно, что кумулятивная доза РТМ имеет существенное значение для достижения статистически значимого улучшения, поэтому курс лечения должен быть достаточно длительным.

Особенностью группы пациентов, включенных в наше исследование, были превалирование в клинической картине интерстициальных поражений легких (ИПЛ) и высокая частота позитивности по анти-Топо-1. Предположение высокой эффективности анти-В-клеточной терапии (РТМ) у пациентов с ИПЛ, ассоциированным с ССД (ИПЛ-ССД), подтверждается выводами последних метаанализов, посвященных этой проблеме [25, 26].

В настоящее время РТМ включен в ряд рекомендаций по лечению ИЗЛ-ССД, в частности в рекомендации группы авторитетных экспертов [27]. Таким образом, интерстициальное поражение легких относится к одному из главных показаний для применения РТМ.

Одним из интересных аспектов избирательной чувствительности пациентов ССД к анти-В-клеточной терапии является позитивность по анти-Топо-1. Недавно было показано, что у пациентов с ССД, в сыворотках которых исходно выявлялись анти-Топо-1, эффективность терапии РТМ была выше, чем при лечении циклофосфамидом [28]. Эти данные были подтверждены на большой группе пациентов в отечественном исследовании, подтвердившем, что позитивные по анти-Топо-1 пациенты лучше отвечают на терапию РТМ, и показавшем, что снижение уровня анти-Топо-1 имело дозозависимый эффект [29]. Как и при лечении РТМ, применение АЦБ привело к статистически значимому снижению анти-Топо-1 антител в настоящем исследовании, причем это снижение происходило параллельно позитивным сдвигам других клинико-лабораторных параметров и легочных тестов. В совокупности эти результаты позволяют рассматривать анти-Топо-1 как биомаркер-предиктор хорошего ответа на анти-В-клеточную терапию, включая АЦБ, особенно у пациентов с ИПЛ. Таким образом, мы продемонстрировали целесообразность обогащения когорты пациентами с ИПЛ и позитивных по анти-Топо-1 в изучении эффектов АЦБ.

Важно подчеркнуть, что на фоне лечения АЦБ мы отметили улучшение по многим параметрам, включая общую активность, кожные изменения, легочный процесс, а также аутоиммунные нарушения. Такое широкое влияние на разные проявления ССД предполагает участие РТМ в разных патофизиологических механизмах болезни. В этом плане анти-В-клеточная терапия представляется перспективной в плане возможности улучшать течение болезни, т. е. оказывать базисное действие.

При оценке одного из основных иммунологических эффектов РТМ — деплеции В-клеток в периферической крови — было выявлено, что полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов отмечалась у 90% пациентов через 6 месяцев и сохранялась через год у 83% из них. Несмотря на сохранение деплеции CD19⁺ В-лимфоцитов через 6 месяцев у большинства пациентов, всем было введено еще по 2 г АЦБ. Как оказалось, это привело к дальнейшему нарастанию общего эффекта с достижением статистически значимых различий по основным оцениваемым параметрам болезни через год от инициации терапии АЦБ. По-видимому, при ССД полная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов в периферической крови не является основанием для отказа от введения следующих доз РТМ, по крайней мере в первый год после инициации анти-В-клеточной терапии. Этот аспект применения РТМ требует дальнейшего изучения. Стойкая и продолжительная деплеция CD19⁺ В-лимфоцитов после однократного введения РТМ ставит вопрос о новых и более информативных лабораторных маркерах, оптимизирующих решение вопроса о продолжении лечения РТМ.

Безопасность АЦБ оказалась приемлемой и была сходной с уже известным профилем нежелательных событий при терапии РТМ как у пациентов с ССД, так и с другими аутоиммунными заболеваниями. Имеющиеся данные по безопасности РТМ при ССД свидетельствуют о том,

что общая частота нежелательных событий (НС) и серьезных НС составляет 30–46% и 10–20% соответственно [17, 25]. К известным эффектам РТМ относится снижение уровня IgG [30]. Поскольку уровень гамма-глобулинов и иммуноглобулинов при лечении пациентов ССД практически не контролируется, в литературе мало данных о влиянии РТМ на снижение этих показателей. В частности, в исследовании M. Thiebaut и соавт., где приведен анализ НЯ у 13 пациентов с ССД, получавших терапию РТМ в течение 24 месяцев, было отмечено существенное снижение уровня IgG [31]. При оценке уровня IgG в динамике у 243 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит), получавших РТМ в составе комплексной терапии и наблюдавшихся в течение ≤42 месяцев, было показано, что у 26% пациентов исходно была гипогаммаглобулинемия [32]. На фоне терапии снижение IgG было зафиксировано у 56% пациентов, из них у 30% — до 5–6,9 г/л, у 22% — до 3–4,9 г/л, у 4% — до <3г/л. Авторы показали, что применение РТМ было связано с повышением риска гипогаммаглобулинемии, но при этом кумулятивная доза РТМ не влияла на снижение уровня IgG ниже нормы. В нашем исследовании лечение АЦБ сопровождалось статистически значимым снижением среднего уровня IgG в конце исследования (который оставался в нормальных пределах), а частота снижения показателя ниже нормы составила 5,6% (1 пациентка, 6 г/л), что близко к вышеприведенным данным. Учитывая имеющиеся сведения о повышении риска возникновения тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у получающих РТМ, целесообразен строгий мониторинг уровня IgG у пациентов с ССД для раннего выявления риска развития инфекционных осложнений. Важно следовать уже разработанным и применяющимся на практике мерам индивидуальной профилактики инфекций и регулярному вакцинированию. Изучаются также возможности доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с помощью препарата «Эвушелд» (тиксагевимаб + цилгавимаб), особенно пациентам, принимающим одновременно РТМ и иммуносупрессанты.

Применение АЦБ для лечения ССД предположительно может иметь определенный экономический эффект. Ожидаемая экономическая выгода от применения отечественного биоаналога РТМ (Ацеллбия®) по сравнению с оригинальным РТМ при РА была представлена в специальном анализе [33]. Оказалось, что снижение стоимости одного года терапии АЦБ для одного пациента РА составляет 150–140 тысяч рублей. Применение АЦБ приводит к существенному снижению затрат на терапию РА, и, в частности, в бюджете обязательного медицинского страхования это снижение составит 4–8% ежегодно. Сопоставимая эффективность и безопасность биоаналога РТМ и его более низкая стоимость предполагают дополнительный потенциал экономии средств для систем здравоохранения не только за счет РА, но и за счет пациентов с ССД.

Основными ограничениями нашего исследования были небольшое число пациентов, отсутствие контрольной группы и непродолжительный срок наблюдения. Для подтверждения взаимозаменяемости оригинального ритуксимаба и биоаналога АЦБ в лечении ССД необходимы более масштабные и специально спланированные РКИ.

Заключение

Впервые в России было проведено исследование, показавшее эффективность и приемлемую безопасность отечественного препарата АЦБ (биоаналога РТМ) у пациентов с ССД, не получавших ранее ГИБП. Показано статистически значимое уменьшение кожного фиброза и улучшение легочных функций, отражающих подавляющее действие на склеродермический легочный процесс. Достигнутый эффект терапии свидетельствует о том, что АЦБ может применяться для лечения ССД. Клинический эффект АЦБ нарастал постепенно к 6-му месяцу от начала терапии и достиг максимума через год после инициации терапии. Профиль переносимости был удовлетворительным. В связи с хорошей эффективностью АЦБ может назначаться пациентам с ССД при неэффективности и/или непереносимости иммуносупрессантов, а также рассматриваться как препарат первого ряда. Получен-

ные нами данные должны быть подтверждены результатами контролируемых клинических исследований.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

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. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин А.Б., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201-210. [Nasonov EV, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AB, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
2. 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;57:1-40. [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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
3. Barnas J, Looney R, Anolik J. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
4. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
5. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30933-9
6. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: From pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2621-2631. doi: 10.1007/s10067-021-05665-z
7. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
8. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):428-436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
9. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al.; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
10. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;54(6):628-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
11. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (The BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
12. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Князева ЛА, Марусенко ИМ, Несмеянова ОБ, и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-359. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, Nesmeyanova OB, et al. The efficacy and safety of Rituximab Biosimilar (ACELLBIA®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (alterra) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-359 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
13. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
14. Valentini G. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592-598. doi: 10.1136/ard.60.6.592
15. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231
16. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health assessment questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated Global Assessments, symptom burden index (SBI), University of California, Los Angeles, scleroderma

- clinical trials. *Arthritis Care Res.* 2011;63(S11). doi: 10.1002/acr.20598
17. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSC): Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):3897-3918. doi: 10.1007/s10067-021-05698-4
 18. Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
 19. De Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
 20. Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. New era in systemic sclerosis treatment: Recently approved therapeutics. *J Clin Med.* 2022;11(15):4631. doi: 10.3390/jcm11154631
 21. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
 22. Garzanova L, Ananyeva LP, Koneva O, Desinova O, Ovsyannikova O, Starovoytova M, et al. Changes of lung function and skin fibrosis in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis on Rituximab therapy – comparison of the efficacy of biosimilar Acellbia and Mabthera. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3640
 23. Новиков ПИ, Зыкова АС, Щеголева ЕМ, Буланов НМ, Смитиенко ИО, Моисеев СВ. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(2):38-42. [Novikov PI, Zyкова AS, Shchegoleva EM, Bulanov NM, Smitienko IO, Moiseev SV. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(2):38-42 (In Russ.)].
 24. Campochiaro C, De Luca G, Lazzaroni MG, Zanatta E, Bosello SL, De Santis M, et al. Safety and efficacy of rituximab biosimilar (CT-P10) in systemic sclerosis: an Italian multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3731-3736. doi: 10.1093/rheumatology/keaa136
 25. Xing NS, Fan GZ, Yan F, Liu YP, Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;95:107524. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107524
 26. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2020;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
 27. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheum.* 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
 28. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol.* 2019;46(11):1006-1013. doi: 10.1111/1346-8138.15079
 29. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase I antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):57-63 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
 30. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment—incidence and outcomes. *QJM.* 2014;107(10):821-828. doi: 10.1093/qjmed/hcu094
 31. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, Mahévas T, Bellakhal S, Hachulla E, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
 32. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-65. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
 33. Древалъ РО. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2018;12(2):58-63. [Dreval RO. Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-58-63

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>
Шаяхметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>
Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>
Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите

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: Губарь Елена Ефимовна,
gubarelena@yandex.ru
Contacts: Elena Gubar,
gubarelena@yandex.ru

Поступила 07.05.2023
Принята 11.07.2023

Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов, А.В. Сухинина, М.М. Урумова, С.И. Глухова

Цель – проанализировать возможность применения критериев аксиального спондилоартрита (аксСпА) и анкилозирующего спондилита (АС) для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите (ПсА).

Материал и методы. Обследовано 104 больных ПсА (66 мужчин и 38 женщин) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR, с наличием боли в позвоночнике. Оценивали воспалительную боль в спине (ВБС) по критериям ASAS и хроническую боль в спине (хр-БС), не соответствовавшую критериям ВБС. Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, шейного и поясничного отделов позвоночника. Оценивали эрозии, остеолит, внесуставные остеопролиферации. Рентгенологически достоверным сакроилиитом (р-дСИ) считали двусторонний СИ \geq II ст. или односторонний \geq III ст. 19 пациентам без р-дСИ провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). 93 пациентам проведено типирование антигена HLA-B27. Определяли число пациентов, соответствовавших критериям аксСпА (ASAS) и модифицированным Нью-Йоркским (мНЙ) критериям АС.

Результаты. ВБС выявлена у 67 (64,4%), хр-БС – у 37 (35,6%) пациентов. Поздний возраст начала ВБС/хр-БС (после 40 лет) выявлен у 31 (29,8%) пациента. Р-дСИ обнаружен у 57 (58,8%), активный СИ при МРТ выявили у 6 (31,6%), синдесмофиты обнаружены у 57 (58,8%) больных. Среди 40 больных без р-дСИ у 19 (47,5%) обнаружены синдесмофиты. Признаки как р-дСИ, так и спондилита выявлены у 38 (39,2%), изолированный р-дСИ без спондилита – у 19 (19,6%), изолированный спондилит без р-дСИ – у 19 (19,6%) из 97 больных. HLA-B27 обнаружен у 28 (30,1%). Критериям аксСпА соответствовал 51 (55,4%) пациент. Среди 41 (44,6%) больного, не соответствовавшего критериям аксСпА, у 27 (65,9%) имелись синдесмофиты. 48 (48,5%) больных ПсА соответствовали мНЙ критериям АС. Среди них у 18 (37,5%) ВБС отсутствовала, у 18 (37,5%) – дебют ВБС/хр-БС после 40 лет, у 34 (70,8%) – дактилит, у 38 (79,2%) – эрозивный полиартрит, у 23 (48,8%) – внесуставные костные пролиферации, у 14 (30,2%) – остеолит, у 23 (48,9%) – объемные, не смыкающиеся синдесмофиты, у 40 (82,6%) – псориаз ногтей, у 28 (66,6%) отсутствовал антиген HLA-B27.

Заключение. 45% больных аксСпА не соответствуют критериям аксСпА. Выявлены характерные особенности, позволяющие дифференцировать аксСпА от АС в случае соответствия критериям двух диагнозов.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит, критерии аксиального спондилоартрита, анкилозирующий спондилит

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухинина АВ, Урумова ММ, Глухова СИ. Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):493–500.

EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF AXIAL PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS MEET CLASSIFICATION CRITERIA FOR AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS

Elena E. Gubar, Tatiana V. Korotaeva, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov, Anastasiya V. Sukhinina, Margarita M. Urumova, Svetlana I. Glukhova

Objective – to analyze whether axial psoriatic arthritis (axPsA) patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis (axSpA) and ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. 104 patients (66 men and 38 women) with PsA according to CASPAR criteria were examined, all patients had back pain. Patients were evaluated for presence of inflammatory back pain (IBP) by ASAS criteria. Back pain not meeting the ASAS criteria was taken to be chronic back (chrBP). Patients underwent hands, feet and pelvis, cervical spine and lumbar spine X-rays. Erosions, osteolysis, and periarticular osteo-proliferative lesions were evaluated. Radiographically significant sacroiliitis (r-sSI) was defined as bilateral grade \geq 2 or unilateral grade \geq 3. 19 patients without r-sSI underwent sacroiliac joints MRI. 93 patients underwent HLA B27 examination. The number of patients who met the criteria for axSpA (ASAS) and the modified New York (mNY) criteria for AS was determined. **Results.** IBP was identified in 67 (64.4%), chrBP in 37 (35.6%) patients; 31 (29.8%) patients were of advanced age (over 40) at the onset of IBP/chrBP; 57 (58.8%) cases had r-sSI; 6 (31.6%) patients had MRI-SI; syndesmophytes were detected in 57 (58.8%) cases. Among 40 patients without r-sSI, 19 (47.5%) had syndesmophytes. In 38 (39.2%) out of 97 patients r-sSI was detected along with syndesmophytes, while 19 (19.6%) out of 97 patients had isolated r-sSI without spondylitis, and 19 (19.6%) out of 97 patients had isolated syndesmophytes without r-sSI. HLA B27 was present in 28 (30.1%) cases. 51 (55.4%) patients met criteria for axSpA. 41 (44.6%) patients didn't meet criteria for axSpA, however 27 (65.9%) of them had syndesmophytes. 48 (48.5%) PsA patients met mNY criteria for AS.

Among these patients a set of specific features was revealed: 18 (37.5%) had no IBP, 18 (37.5%) were of advanced age (over 40) at the onset of IBP/chrBP, 34 (70.8%) had dactylitis, 38 (79.2%) – erosive polyarthritis, 23 (48.8%) – periarticular osteo-proliferative lesions, 14 (30.2%) – osteolysis, 23 (48.9%) – “chunky” non-marginal syndesmophytes, 40 (82.6%) – nail psoriasis, 28 (66.6%) patients were HLA-B27 negative.

Conclusion. 45% of axPsA patients don't meet criteria for axSpA. Characteristic features have been identified to differentiate axPsA from AS.

Key words: axial psoriatic arthritis, axial arthritis criteria, ankylosing spondylitis

For citation: Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, Urumova MM, Glukhova SI. Evaluation of the possibility of axial psoriatic arthritis patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):493–500 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-493-500

Поражение позвоночника, или псориатический спондилит, относят к одному из распространенных, но малоизученных клинических фенотипов псориатического артрита (ПсА) [1]. Актуальность изучения этой проблемы обусловлена влиянием поражения позвоночника на тяжесть заболевания в целом [2–5]. По данным Общероссийского регистра больных ПсА и американского регистра CORONA, пациенты с поражением позвоночника имеют худшие клинические показатели, негативно влияющие на все аспекты жизни [2, 4]. Кроме того, согласно современным представлениям, наличие у пациента аксиального поражения имеет самостоятельное значение для выбора терапии [6]. В связи с этим своевременная диагностика поражения позвоночника при ПсА является актуальной задачей. Между тем до настоящего времени отсутствуют общепринятая международная дефиниция и единые диагностические/классификационные критерии [7–9].

В клинической практике и рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) используют разные подходы к диагностике аксиального ПсА (аксПсА) [3, 10–13]. Многие ревматологи ориентированы на наличие у пациента воспалительной боли в спине (ВБС) [14], хотя было показано, что у части больных ПсА с аксиальным поражением возможно малосимптомное/бессимптомное течение [5, 12, 15–18]. В то же время в большинстве РКИ и наблюдательных когортах [3, 4] критерием диагностики аксиального поражения при ПсА является наличие рентгенологически достоверного сакроилиита (р-дСИ), т. е. соответствующего модифицированным Нью-Йоркским (мНЙ) критериям анкилозирующего спондилита (АС) (двусторонний \geq II стадии или односторонний \geq III стадии по Kellgren) [19]. Однако отдельные исследователи [16, 20] отмечают, что при ПсА возможно поражение позвоночника без вовлечения крестцово-подвздошных суставов (КПС).

Учитывая особенности поражения осевого скелета при ПсА, встает закономерный вопрос о возможности использовать классификационные критерии ASAS для аксПсА [21] и мНЙ критерии для АС [19] при диагностике псориатического спондилита. В мировой практике предпринимались попытки оценить диагностические возможности этих критериев для аксПсА [22]. Кроме того, в 2018 г. совместными усилиями международных сообществ ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) и GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) было решено провести международное исследование AXIS (Axial Involvement in Psoriatic Arthritis) (NCT04434885) [23], целью которого является разработка дефиниции и диагностических критериев аксПсА. Однако в Российской Федерации таких исследований пока не проводилось.

Учитывая высокую социально-экономическую значимость поражения позвоночника при ПсА, трудности

в выборе терапии, мы поставили следующую цель – проанализировать возможность применения критериев аксиального псориатического артрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориатическом артрите.

Материал и методы

В исследование включено 104 больных (66 (63,5%) мужчин и 38 (36,5%) женщин) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [24], с наличием хронической боли (длительностью \geq 3 месяцев) в позвоночнике на момент включения в исследование и/или в анамнезе. Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Возраст пациентов составил в среднем $44,0 \pm 11,4$ года, длительность ПсА – $9,8 \pm 8,8$ года.

Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), оценивали активность периферического артрита по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка). BASDAI ≥ 4 соответствовал высокой активности, BASDAI < 4 – низкой. ASDAS-СРБ $> 3,5$ соответствовал очень высокой активности, $2,1 \leq$ ASDAS-СРБ $\leq 3,5$ – высокой, $1,3 \leq$ ASDAS-СРБ $< 2,1$ – умеренной, ASDAS-СРБ $< 1,3$ – низкой. Наличие ВБС оценивалось по критериям ASAS [14]. Боль в спине/шее (БС), длительностью более трех месяцев, не соответствовавшую критериям ВБС, считали хронической (хр-БС); острую приступообразную БС длительностью менее 4–6 недель, связанную с нагрузкой и движением, – механической БС (мех-БС). При сочетании ВБС/хр-БС и мех-БС констатировали смешанный ритм БС. Подвижность позвоночника определяли по BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Регистрировалось количество пациентов с дактилитом, энтезитом. Псориаз оценивали по BSA (Body Surface Area): при BSA $> 3\%$ рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index), выявляли псориаз ногтей.

Выполняли рентгенографию кистей, стоп, таза, шейного (ШОП) и поясничного (ПОП) отделов позвоночника стандартными методами. Полный комплект рентгенограмм таза, ШОП и ПОП, кистей и стоп был у 97 больных. Оценивали эрозии, остеолиты, внесуставные костные пролиферации, анкилоз суставов. Р-дСИ считали двусторонним сакроилиитом (СИ) II стадии и выше или од-

носторонний III стадии и выше по Kellgren, т. е. соответствующий модифицированным мНЙ критериям [19]. 19 пациентам, не имевшим признаков р-дСИ, провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) КПС на аппарате Philips Multiva 1.5 TESLA (Philips, Нидерланды). МРТ-активный СИ (МРТ-СИ) диагностировали в режиме STIR при выявлении зоны отека костного мозга (ОКМ) в субхондральных отделах КПС как минимум на двух последовательных срезах, или при наличии двух и более зон ОКМ на одном срезе [25]. При выявлении хронического СИ в режиме T1 оценивали структурные изменения: эрозии, жировую метаплазию, субхондральный склероз и анкилоз [25]. Рентгенологическими проявлениям псориатического спондилита считали синдесмофиты, паравертебральные оссификаты, анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП. Синдесмофиты описывали как симметричные и асимметричные, смыкающиеся и несмыкающиеся, объемные и маленькие, единичные и множественные. Определяли число пациентов с изолированным поражением позвоночника без СИ. Результаты рентгенографии оценивались двумя независимыми экспертами-рентгенологами.

93 пациентам было проведено типирование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции.

Определяли число пациентов, соответствовавших критериям аксСпА (ASAS) [21] и критериям АС (мНЙ критерии, 1984) [19].

Для характеристики количественных показателей при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при распределении, отличном от нормального, — медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения частоты качественных признаков использовался критерий χ^2 . Количественные показатели анализировали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Использовали метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

ВБС выявлена у 67 (64,4%), хр-БС — у 37 (35,6%), мех-БС — у 34 (32,7%), смешанный характер БС — у 34 (32,7%) больных. У 31 (29,8%) пациента отмечался поздний возраст начала ВБС/хрБС (после 40 лет), причем у 18 (17,3%) больных — после 45 лет.

Рентгенография таза

Р-дСИ был обнаружен у 57 (58,8%), односторонний СИ II стадии — у 10 (10,3%), анкилоз КПС — у 15 (15,5%) больных. Р-дСИ отсутствовал у 40 (41,2%) больных: у 30 (30,9%) пациентов не было никаких признаков СИ, у 10 (10,3%) — односторонний СИ II стадии.

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов

19 пациентам, не имевшим рентгенологических признаков достоверного СИ, проведена МРТ КПС — активный СИ выявили у 6 больных.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Значение
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	44,0 \pm 11,4
Длительность ПсА (годы), $M \pm \sigma$	9,8 \pm 8,8
BASDAI, $M \pm \sigma$	5,9 \pm 3,6
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,8; 4,2]
BASMI, $M \pm \sigma$	2,6 \pm 1,8
ЧБС, $M \pm \sigma$	15,0 \pm 11,3
ЧПС, $M \pm \sigma$	8,3 \pm 7,2
DAPSA, $M \pm \sigma$	38,0 \pm 21,7
Полиартрит, n (%)	82 (79,6)
Олигоартрит, n (%)	18 (17,5)
Мультирующийся артрит, n (%)	3 (2,9)
Изолированное аксиальное поражение, без артрита, n (%)	2 (1,9)
Наличие энтезита при осмотре, n (%)	59 (56,7)
Наличие дактилита при осмотре, n (%)	43 (41,8)
СОЭ (мм/ч), $M \pm \sigma$	30,4 \pm 26,3
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [3,5; 28,2]
Длительность ПсА (годы), $M \pm \sigma$	18,3 \pm 12,4
BSA (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 11]
PASI, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [5,6; 18]
Распространенный псориаз (BSA \geq 10%), n (%)	26 (25,5)
Псориаз ногтей, n (%)	78 (77,2)

Примечание: ПсА — псориатический артрит; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; DAPSA — Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; BSA — Body Surface Area; PASI — Psoriasis Area Severity Index

Рентгенография позвоночника

Синдесмофиты обнаружены у 57 (58,8%) пациентов: у 23 (23,7%) — как в ШОП, так и в ПОП; у 32 (33,0%) — только в ШОП; у 2 (2,1%) — только в ПОП. Синдесмофиты в ШОП выявлялись в 2,3 раза чаще, чем в ПОП ($p=0,01$). Анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП обнаружен у 11 (11,3%) больных. У всех больных, имевших анкилоз дугоотростчатых суставов ШОП, также обнаружены синдесмофиты в ШОП и/или ПОП. Изолированное поражение ШОП при отсутствии изменений в ПОП выявлено у 32 (33,0%) пациентов. Паравертебральные оссификаты обнаружены в 10 (10,3%) случаях. Асимметричные синдесмофиты в ПОП обнаружены у 13 из 25 (53,8%) пациентов, объемные и несмыкающиеся синдесмофиты в ШОП и/или ПОП выявлены у 28 (48,9%) из 57 больных.

В группе больных с р-дСИ ($n=57$) у 38 (66,7%) пациентов также были выявлены рентгенологические признаки поражения позвоночника, а у 19 (33,3%) синдесмофиты отсутствовали. Среди 40 больных без р-дСИ у 19 (47,5%) были обнаружены синдесмофиты. Таким образом, среди всех обследованных больных рентгенологические признаки как р-дСИ, так и спондилита выявлены у 38 (39,2%) пациентов, изолированный р-дСИ без изменений в позвоночнике — у 19 (19,6%), изолированное поражение позвоночника без р-дСИ — у 19 (19,6%) пациентов.

Рентгенография кистей и стоп

Эрозии обнаружены у 67 (75,3%), остеолиз – у 18 (20,2%), внесуставные костные пролиферации – у 32 (35,6%) из 89 больных.

При соответствии диагнозу АС эрозии выявлены у 38 (79,2%), остеолиз – у 14 (30,2%), внесуставные костные пролиферации – у 23 (48,8%) из 48 больных.

HLA-B27 был обнаружен у 28 (30,1%) обследованных больных.

По данным анамнеза, дебют псориаза предшествовал дебюту ПсА: длительность псориаза – $18,3 \pm 12,4$ года, длительность ПсА – $9,8 \pm 8,8$ года.

Соответствие классификационным критериям аксиального псориатического артрита (ASAS)

Критерии аксСпА [21] выполняются у пациента, имеющего хр-БС длительностью ≥ 3 месяцев, с возрастом дебюта до 45 лет, при наличии СИ (р-дСИ при рентгенографии или активный СИ по данным МРТ) или в качестве альтернативы – при наличии HLA-B27. При использовании *первого (визуализационного) варианта* критериев аксСпА у пациента должен быть еще как минимум один клинический признак СпА (которым может быть псориаз), при использовании *второго (клинического) варианта* критериев – как минимум два дополнительных признака СпА (рис. 1).

Р-дСИ и/или активный СИ при МРТ были выявлены у 63 (64,9%) пациентов, но у 18 (28,6%) больных

этой группы возраст начала хр-БС ≥ 45 лет. Таким образом, первому варианту критериев аксСпА соответствовало 45 (47,4%) пациентов. HLA-B27 обнаружен у 28 (30,4%) обследованных. У 9 (32,1%) пациентов из этой группы возраст начала хр-БС ≥ 45 лет. Второму варианту критериев аксСпА соответствовал 21 (20,6%) больной. У 12 пациентов был выявлен СИ, обнаружен HLA-B27, и возраст дебюта хр-БС был менее 45 лет: они соответствовали как первому, так и второму варианту критериев аксСпА.

Таким образом, среди 92 больных, у которых были данные рентгенографии, МРТ и HLA-B27, критериям ASAS для аксСпА соответствовал 51 (55,4%) пациент: 33 – первому варианту, 6 – второму варианту, 12 – первому и второму вариантам; 41 (44,6%) пациент критериям аксСпА не соответствовал. Среди пациентов, не соответствующих критериям аксСпА, у 27 (65,9%) имелись синдесмофиты (рис. 1).

Соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям для анкилозирующего спондилита

Среди нашей когорты больных 48 (48,5%) пациентов соответствовали диагнозу АС [19], поскольку у них имелся как р-дСИ, так и клинический признак мНЙ критериев. В целом рентгенографической дефиниции мНЙ критериев соответствовали 57 (58,8%) пациентов, но у 9 больных этой группы отсутствовал клинический признак мНЙ критериев (рис. 2). Следует отметить, что у этих 9 пациентов имелось ограничение ротации в ШОП.

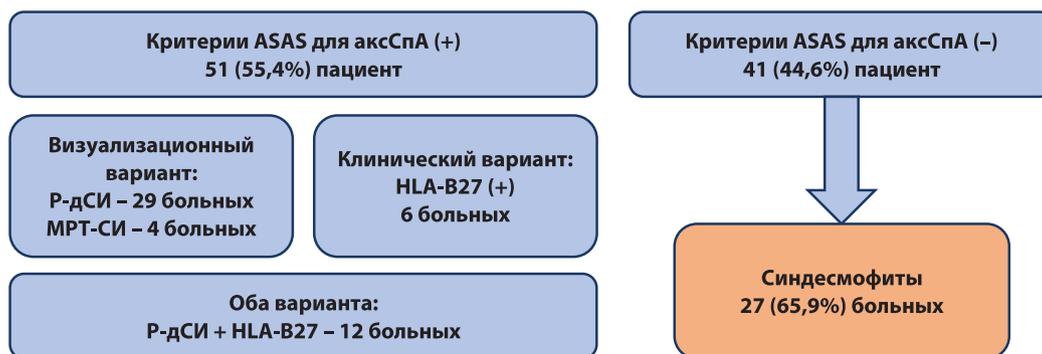


Рис. 1. Соответствие критериям ASAS для аксиального спондилоартрита: ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; аксСпА – аксиальный спондилоартрит; р-дСИ – рентгенологически достоверный сакроилиит; МРТ-СИ – активный сакроилиит по данным магнитно-резонансной томографии

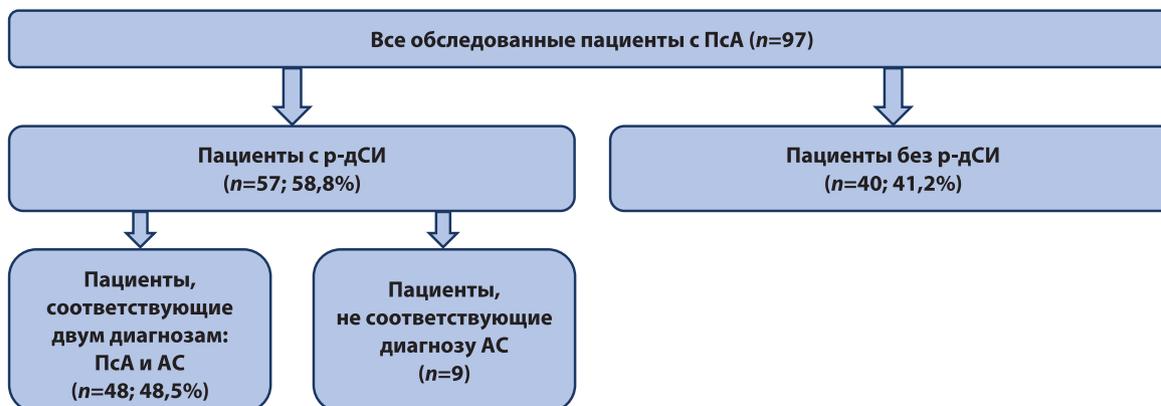


Рис. 2. Соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям для анкилозирующего спондилита: ПсА – псориатический артрит; р-дСИ – рентгенологически достоверный сакроилиит; АС – анкилозирующий спондилит

У пациентов, соответствовавших критериям двух диагнозов (критерии CASPAR [24] и мНЙ критерии [19]), были выявлены следующие признаки, характерные для ПсА. У 34 (70,8%) больных этой группы обнаружен дактилит, у 38 (79,2%) – эрозивный полиартрит, у 23 (48,8%) – внесуставные костные пролиферации на рентгенограммах кистей и/или стоп, у 14 (30,2%) – признаки остеолита. Также были выявлены симптомы, характерные для псориатического спондилита: у 18 (37,5%) больных дебют ВБС/хр-БС был после 40 лет; у 18 (37,5%) пациентов боль в спине не соответствовала критериям ВБС (ASAS) [14]; у 10 (21,3%) пациентов имелись асимметричные, у 23 (48,9%) – объемные несмыкающиеся синдесмофиты; у 34 (70,8%) – рентгенологическое поражение ШОП; у 28 (66,6%) обследованных отсутствовал антиген HLA-B27; у всех пациентов псориаз возник за годы до поражения позвоночника.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в Российской Федерации проведен анализ возможности применения критериев аксСпА (ASAS) [21] для диагностики поражения позвоночника при ПсА. Также рассмотрен вопрос соответствия клинической картины аксПсА критериям АС (мНЙ) [19].

Несмотря на то, что поражение осевого скелета при ПсА было описано более 50 лет назад, до настоящего времени отсутствуют общепринятое определение и критерии диагноза аксПсА, что затрудняет своевременную диагностику. Поскольку ПсА относится к группе СпА, закономерным является вопрос о возможности использовать классификационные критерии ASAS для аксСпА [21] при диагностике псориатического спондилита. В то же время у больных ПсА с поражением осевого скелета могут иметься клинические и рентгенологические особенности, не позволяющие классифицировать у них аксСпА, такие как безболевого течения («silent disease – молчащая болезн», термин, принятый в англоязычной литературе) [15–17], более поздний возраст дебюта болей в спине [9, 26], менее выраженный СИ [16, 22, 26], возможность поражения позвоночника без вовлечения КПС [16, 20] и более редкое носительство HLA-B27 [9, 16, 22, 26]. Эти характерные особенности так называемого «псориатического фенотипа» [27], описанные ранее в литературе, находят подтверждение и в результатах настоящего исследования. Так, у трети (29,8%) пациентов нашей когорты наблюдался поздний возраст дебюта болей в спине (после 40 лет). У трети (30,9%) больных отсутствовал СИ (р-дСИ не сформировался у 41,2% больных). И только треть (30,1%) пациентов были HLA-B27-позитивны.

При анализе данных наших пациентов оказалось, что критериям аксСпА [21] соответствовали 55,4% пациентов, что говорит о необходимости создания иных критериев для диагностики поражения осевого скелета при ПсА. Недавно стартовало исследование CLASSIC (Classification of Axial Spondyloarthritis Inception Cohort; NCT03993847), рассматривающее обоснованность критериев ASAS для аксСпА. При попытке применения критериев аксСпА [21] для диагностики псориатического спондилита становится очевидным, что при более редком выявлении р-дСИ/МРТ-СИ меньшее число больных будет соответствовать *визуализационному варианту* критериев, а при более редком носительстве HLA-B27 – *клиническому варианту*. Действительно, у 26 (28,3%) наших пациентов одновременно отсутствовал как р-дСИ/МРТ-СИ,

так и HLA-B27 антиген. Кроме того, необходимо помнить, что критерии аксСпА выполняются у пациентов с хронической болью в спине при условии дебюта боли до 45-летнего возраста. 27 (29,3%) наших больных не соответствовали критериям аксСпА из-за позднего возраста начала болей в спине (≥ 45 лет), несмотря на наличие у них р-дСИ/активного МРТ-СИ или HLA-B27.

Следует отметить, что настоящий анализ выполнен преимущественно на госпитальной когорте пациентов, которая не отражает популяцию больных ПсА с поражением позвоночника в целом: все наши пациенты, согласно условиям включения в исследование, имели хронические боли в позвоночнике. Известно, что в амбулаторной практике часто встречаются пациенты с бессимптомным течением осевого поражения. Так, в исследовании J. Feld и соавт. [26] боль в спине среди больных аксПсА (дефиниция по р-дСИ) наблюдалась только в 21% случаев, а у большинства пациентов (79%) был так называемый «молчащий» СИ. Очевидно, что пациенты без болей в спине не будут соответствовать критериям ASAS для аксСпА [21].

Следует подчеркнуть, что у значительной части (65,9%) наших больных, не удовлетворявших критериям аксСпА, были выявлены синдесмофиты, что объективно подтверждает наличие у них поражения позвоночника и подчеркивает необходимость создания новых диагностических критериев аксПсА.

Многие авторы [3, 15, 17], как и мы в своей предыдущей работе [4], диагностируют аксиальное поражение при ПсА при наличии р-дСИ, т. е. соответствующего мНЙ критериям [19], что создает определенные трудности дифференциальной диагностики аксПсА и АС. В настоящем исследовании рентгенографической дефиниции мНЙ критериев соответствовали 57 (58,8%) пациентов с р-дСИ, однако у 9 (15,8%) больных этой группы отсутствовал клинический признак мНЙ критериев, но имелось ограничение ротации в ШОП. Примечательно, что ограничение ротации ШОП – клинический симптом, столь характерный для псориатического спондилита, – не входит в мНЙ критерии АС [19]. Таким образом, в нашей когорте пациентов около половины больных ($n=48$ – 48,5%) соответствовали критериям двух диагнозов – ПсА (CASPAR) [24] и АС (мНЙ) [19] (рис. 2). Наши данные подтверждают результаты исследования D.R. Jadon и соавт. [16], в котором было показано что около четверти (24%) пациентов с ПсА удовлетворяют мНЙ критериям АС и столько же (24%) больных АС удовлетворяют критериям ПсА (CASPAR).

Следует подчеркнуть, что пациентам, соответствующим критериям двух диагнозов, мы установили диагноз псориатический спондилит (M07.2), а не АС с сопутствующим псориазом, поскольку выявили в этой группе больных ряд особенностей, которые, по данным литературы [9, 16, 26, 28, 29], считаются более характерными для псориатического спондилита. Известно, что при аксПсА по сравнению с АС менее выражено преобладание лиц мужского пола [26, 29], старше возраст пациентов [9, 26], реже носительство HLA-B27 [9, 16, 26, 29]. Следует отметить, что среди нашей группы больных, удовлетворявших критериям двух диагнозов, все-таки преобладали мужчины (75%), но их возраст составил $45,0 \pm 11,0$ лет, и значительная часть (66,6%) пациентов были HLA-B27-негативны, что согласуется с результатами предшествующих работ [26]. Так, J. Feld и соавт. [26] при сравнении двух групп больных: ПсА

с поражением осевого скелета (дефиниция по р-дСИ) и АС с сопутствующим псориазом, — показали, что возраст больных аксПсА составил 46 лет, а возраст больных АС — 40 лет, при этом возраст дебюта заболевания при аксПсА был на 15 лет старше, носительство HLA-B27 — в 4 раза реже (19% и 82% соответственно; $p < 0,001$ для всех сравнений). В ряде работ [9, 26, 28, 29] подчеркивается, что при аксПсА по сравнению с АС менее выражена аксиальная симптоматика, но чаще встречается тяжелый деструктивный периферический артрит и дактилит. Это согласуется с результатами настоящего исследования. Среди наших пациентов аксПсА, соответствовавших также критериям АС [19], боль в спине воспалительного характера наблюдалась только в 37,5% случаев. Известно, что при АС ВБС отмечается у абсолютного большинства (93–99%) больных [16, 29, 30]. В то же время у значительной части наших пациентов, соответствовавших критериям двух диагнозов, были обнаружены эрозивный полиартрит (в 79,2% случаев) и дактилит (в 70,8% случаев) — характерный симптомом ПсА, входящий в критерии CASPAR [24]. Согласно литературным данным, периферический артрит и дактилит выявляются также у больных АС/аксСпА, но существенно реже. Так, в регистре REGISPONSER [29] периферический артрит был обнаружен у 78,0% больных аксПсА, что совпадает с нашими данными, а в группе больных АС в сочетании с псориазом — в 58,1% случаев ($p = 0,001$). D. Venavent и соавт. [22] также наблюдали периферический артрит у большинства (78,5%) больных аксПсА и менее чем у половины (41,5%) пациентов с аксСпА/АС ($p = 0,004$). В исследовании ASASPerSpA [31] дактилит был выявлен у 37% пациентов ПсА и только у 6% больных аксСпА. В исследованиях J. Feld и соавт. [26] и M.M. Abdelaziz и соавт. [30] дактилит был обнаружен у трети пациентов с аксПсА, а у больных АС дактилит отсутствовал. Также следует обратить внимание на высокую частоту выявления таких типичных для ПсА рентгенологических изменений, как остеолиз и признаки внесуставной костной пролиферации (симптом, входящий в критерии CASPAR [24]). Остеолиз был обнаружен у трети (30,2%) наших пациентов, а внесуставные костные пролиферации по типу краевых разрастаний — почти у половины (48,8%) больных, соответствовавших критериям ПсА и АС.

Считается, что для псориазического спондилита, в отличие от АС, более характерно наличие асимметричных, объемных и несмыкающихся синдесмофитов [9, 16, 28], а «классические» синдесмофиты встречаются реже (для АС характерны симметричные, краевые, «нежные», смыкающиеся синдесмофиты). Примечательно, что среди наших пациентов, формально соответствующих диагнозу «АС», в половине (48,9%) случаев были выявлены объемные и несмыкающиеся синдесмофиты. Типичным для ПсА является поражение ШОП [5, 9, 20, 27, 28], которое наблюдается, по данным литературы, в 70–75% случаев [9]. Мы выявили рентгенологические изменения в ШОП у 70,8% пациентов, что превосходило поражение ПОП у наших больных более чем в 2 раза.

Псориаз ногтей считается предиктором аксиального поражения при ПсА [3] и наблюдается статистически значимо чаще у больных аксПсА, чем у больных АС с псориазом [29]. В группе наших пациентов, соответствовавших критериям двух диагнозов, псориаз ногтей был выявлен у большинства больных — в 82,6% случаев. По данным регистра REGISPONSER [29], псориаз ногтей в группе аксПсА

встречался существенно реже (43,1%), чем в нашем исследовании, но статистически значимо чаще, чем в группе больных АС с сопутствующим псориазом (25,8%; $p = 0,005$). А по данным M.M. Abdelaziz и соавт. [30], псориаз ногтей был выявлен у 28,6% больных аксПсА и отсутствовал в группе пациентов с АС. Авторы считают, что наличие дактилита и псориаза ногтей исключительно у больных аксПсА поможет в дифференциальной диагностике с АС. Следует также отметить, что для ПсА характерен дебют псориаза до развития поражения суставов и позвоночника, а для СпА/АС — после [32]. У всех наших пациентов псориаз возник за годы до дебюта артрита/спондилита.

Таким образом, большинство клинических симптомов, характерных для ПсА с поражением позвоночника, могут встречаться и при АС, и для дифференциальной диагностики важна частота встречаемости признаков, которые в своей совокупности и формируют «портрет пациента» с аксПсА.

Принципиальным отличием аксПсА от АС является возможность поражения позвоночника без вовлечения в воспалительный процесс КПС [16, 20, 27]. Примечательно, что, по нашим данным, отсутствие каких-либо признаков поражения КПС у больных с хронической болью в спине отмечено в 30% случаев. Еще у 10% больных имелся односторонний СИ II стадии, не позволявший классифицировать этих пациентов как соответствующих критериям аксСпА или АС. Особенно интересно, что в группе пациентов без р-дСИ ($n = 40$) практически у половины (47,5%) больных были обнаружены синдесмофиты. Наличие синдесмофитов при отсутствии СИ позволило нам классифицировать этих пациентов как имеющих поражение осевого скелета. Наши данные согласуются с результатами исследования D.R. Jadon и соавт. [16], в котором синдесмофиты без СИ были обнаружены у трети (33,1%) больных. Возможность поражения вышележащих отделов аксиального скелета при интактных КПС свидетельствует о необходимости визуализации не только КПС, но и ШОП/ПОП всем больным ПсА.

Поскольку у 10% пациентов с АС имеется сопутствующий псориаз [33], а у 25–70% (в зависимости от используемых критериев дефиниции) больных ПсА выявляется поражение осевого скелета [28], в ревматологическом сообществе продолжается дискуссия о том, являются ли АС/аксСпА (с сопутствующим псориазом) и ПсА с поражением позвоночника различными фенотипами спондилоартрита или же это разные заболевания, имеющие перекрестную симптоматику [26, 34]. В большинстве современных работ [9, 26, 34] подчеркивается, что аксПсА и АС с сопутствующим псориазом — это два разных заболевания, между которыми имеются демографические [9, 26, 34], генетические [9, 26], клинические [9, 26, 34] и рентгенологические [9, 26] различия, описанные выше. Клинические особенности аксПсА, выявленные в настоящем исследовании, подтверждают эту точку зрения.

В недавнем систематическом обзоре литературы J. Feld и соавт. [9] ставят вопрос: нужно ли при диагностике аксПсА учитывать сочетание клинических и рентгенологических симптомов, как при постановке диагноза «АС», или же, с учетом особенностей болей в спине при аксПсА, достаточно использовать только рентгенологические/МРТ-маркеры и если да, то какие? Для ответа на этот вопрос необходимо разработать критерии диагноза псориазического спондилита.

Определенным ограничением нашей работы является то, что не всем пациентам без р-дСИ была выполнена МРТ КПС, а проведение МРТ позвоночника не входило в дизайн исследования. МРТ-визуализация КПС и всех отделов позвоночника, наряду с рентгенографией, как это запланировано в международном исследовании AXIS (Axial Involvement in Psoriatic Arthritis; NCT04434885) [23], позволит в более полной мере диагностировать аксиальное поражение при ПсА и даст ответ на вопрос о дефиниции аксПсА.

Поднятые в настоящей статье вопросы соответствия клинической картины аксПсА критериям аксСпА [21] и АС [19] важны с точки зрения не только классификации, но и выбора терапии. При «псориастическом фенотипе» поражения позвоночника [27] возможна эффективность не только ингибиторов фактора некроза опухоли и интерлейкина 17А (иИЛ-17А), но и иИЛ-12/23/иИЛ-23 [35], несмотря на то, что эти препараты оказались неэффективны при аксСпА/АС [36].

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют об особенностях поражения осевого скелета при ПсА. У трети пациентов, имевших хроническую боль в спине, отсутствовали какие-либо признаки СИ. Мы выявили, что при аксПсА возможно поражение позвоночника без вовлечения КПС: у половины пациентов без р-дСИ обнаружены синдесмофиты. 45% больных ПсА, имеющих аксиальное поражение, не соответствуют критериям ASAS для аксСпА. В связи с этим нам представляется, что классификационные критерии ASAS для аксСпА не подходят для диагностики ПсА с поражением позвоночника. Половина пациентов с аксПсА соответствует также мНЙ критериям АС. Однако выявленные в настоящем исследовании клинические

особенности, такие как высокая частота дактилита, деструктивного полиартрита, псориаза ногтей, объемных и несмыкающихся синдесмофитов, поражение ШОП, наличие остеолита и внесуставных костных пролифераций на рентгенограммах кистей и стоп, позволяют дифференцировать аксПсА от АС в случае формального соответствия критериям двух диагнозов.

Таким образом, в мировом ревматологическом сообществе назрела острая необходимость в достижении консенсуса в отношении дефиниции аксПсА. С учетом выявленных особенностей поражения позвоночника при ПсА необходимо разработать диагностические критерии аксПсА с обязательной комплексной визуализацией аксиальных структур, что позволит улучшить диагностику поражения позвоночника при ПсА в реальной клинической практике и сформировать однородные группы больных аксПсА для дальнейших клинических исследований.

Прозрачность исследования

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

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: Same or different? *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:329-334. doi: 10.1097/BOR.0000000000000609
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
- Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809-815. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориастическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotayeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: Data from real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401-406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
- Gubar E, Korotayeva T, Korsakova Y, Loginova E, Glukhova S. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1564
- Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA treatment recommendations: 2021 update. *J Rheumatol*. 2022;49(6 Suppl 1):52-54. doi: 10.3899/jrheum.211331
- Fernández-Sueiro JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2633-2634. doi: 10.3899/jrheum.091023
- de Vlam K, Lories R, Steinfeld S, van Den Bosch F, Toukap AN, Malaise MG, et al. Is axial involvement underestimated in patients with psoriatic arthritis? Data from the BEPAS cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10). doi: 10.1002/art.39448
- Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
- Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: Primary analysis of the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:195-196. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2932
- Ibrahim A, Gladman DD, Thavaneswaran A, Eder L, Helliwell P, Cook RJ, et al. Sensitivity and specificity of radiographic scoring instruments for detecting change in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1700-1705. doi: 10.1002/acr.23189
- Yap KS, Ye JY, Li S, Gladman DD, Chandran V. Back pain in psoriatic arthritis: Defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1573-1577. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213334

13. Queiro R, Canete JD. Good clinimetric alignment between remission and a low impact of disease in patients with axial psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):136-139. PMID: 31376259
14. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
15. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2744-2750. doi: 10.3899/jrheum.090412
16. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
17. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, Dogru A, Bayindir O, Ozisler C, et al. Axial psoriatic arthritis: The impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4
18. Queiro R, Belzunegui J, González C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):10-13. doi: 10.1007/s100670200003
19. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
20. Губарь ЕЕ, Коротаяева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Сухина АВ, и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):465-472. [Gubar EE, Korotayeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Sukhinina AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial involvement in psoriatic arthritis in real-life clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):465-472 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-465-472
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
22. Benavent D, Plasencia-Rodríguez C, Franco-Gómez K, Nieto R, Monjo-Henry I, Peiteado D, et al. Axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis: Similar or different disease spectrum? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20971889. doi: 10.1177/1759720X20971889
23. Poddubnyy D, Baraliakos X, Van den Bosch F, Braun J, Coates LC, Chandran V, et al. Axial Involvement in Psoriatic Arthritis cohort (AXIS): The protocol of a joint project of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211057975. doi: 10.1177/1759720X211057975
24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. 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
25. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589
26. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457
27. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629
28. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):880-887. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006
29. Michelena X, López-Medina C, Erra A, Juanola X, Font-Ugalde P, Collantes E, et al. Characterising the axial phenotype of psoriatic arthritis: a study comparing axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis from the REGISPONSER registry. *RMD Open*. 2022;8(2):e002513. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002513
30. Abdelaziz MM, Ismail N, Gamal AM, Lafy R, El-Adly W. Comparative analysis between ankylosing spondylitis and axial psoriatic arthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2022;44(1):25-29. doi: 10.1016/j.ejr.2021.07.006
31. López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: Results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001450
32. Gómez-García I, García-Puga T, Font-Ugalde P, Puche-Larrubia MA, Barbarroja N, Ruiz-Limón P, et al. Relationship between onset of psoriasis and spondyloarthritis symptoms with clinical phenotype and diagnosis: Data from REGISPONSER registry. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221118055. doi: 10.1177/1759720X221118055
33. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2563-2574. doi: 10.1056/NEJMr1406182
34. Kwok TSH, Sutton M, Pereira D, Cook RJ, Chandran V, Haroon N, et al. Isolated axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1678-1684. doi: 10.1136/ard-2022-222537
35. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:iv28-iv33. doi: 10.1093/rheumatology/keab617
36. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(12):747-757. doi: 10.1038/s41584-019-0294-7

Губарь ЕЕ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

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

Сухина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>



Поздравления с Юбилеем Академика РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации Евгения Львовича Насонова

От Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

4 сентября 2023 года исполняется 75 лет выдающемуся ревматологу, терапевту, иммунологу и педагогу – научному руководителю ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Президенту Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», заместителю председателя Совета Общероссийской общественной организации «Общество врачей России», академику РАН Евгению Львовичу Насонову.

Случайности не случайны...

15 сентября 1948 г были впервые применены глюкокортикоиды, с помощью которых врачи до настоящего времени лечат воспалительный процесс при ревматических заболеваниях. И так совпало, что именно в сентябре 1948 г. в семье будущего академика РАМН, великого ревматолога и ученого Валентины Александровны Насоновой родился сын – Евгений Насонов, в последующем – достойный продолжатель всех ее начинаний и трудов. В своих интервью Евгений Львович неоднократно указывал на то, что интерес к врачебной специальности пришел к нему достаточно поздно, практически перед поступлением в институт. Неизвестно, как бы сложилась его судьба – возможно, он был бы не менее талантливым футболистом или дипломатом, но настоящее фундаментальное увлечение биологией определило выбор будущей профессии.

Основные вехи трудовой деятельности отражены в официальных документах. В 1972 году окончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем клиническую ординатуру и аспирантуру. В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Наруше-

ние гуморального иммунитета при хронических прогрессирующих заболеваниях печени» (научный руководитель – член-корреспондент АМН СССР З.А. Бондарь). С 1978 по 1986 годы работал в центральной научно-исследовательской лаборатории IV Главного управления Минздрава СССР младшим, а затем старшим научным сотрудником. В 1986 году защитил докторскую диссертацию на тему «Циркулирующие иммунные комплексы при заболеваниях внутренних органов». С 1986 по 2000 годы – руководитель лаборатории клинической иммунологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России. С 1991 г. являлся заведующим кафедрой ревматологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, был утвержден в ученом звании профессора по специальности «внутренние болезни». В 2000 году избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «ревматология», а в 2007 году – академиком РАМН, с 2013 года – академик РАН.

В 2001 году «счастливая звезда, проведя по жизни, в конце концов, привела в самую интересную специальность – ревматологию», окончательно связав его судьбу с Институтом ревматологии. Понадобилось более 20 лет кропотливого труда, чтобы увидеть изнутри многие врачебные специальности и, аккумулировав лучшие достижения других областей медицины, стать состоявшимся специалистом и ученым, доказавшим свою способность принимать самостоятельные решения, начать реализовать свое давнее увлечение иммунологией через призму ревматических болезней.

«От любимого дела никогда не устаешь»

С 2001 по 2017 годы Евгений Львович возглавлял Научно-исследовательский институт ревматологии, в последующем переименованный в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой. За это время Институт превратился в современный научный, клинический и образовательный центр. Оглядываясь назад и переосмысливая этот период времени, представляется, что самым главным достижением его руководства стало сохранение основных направлений деятельности, славных традиций и уникальной атмосферы работы. Наверное, поэтому в Институте до сих пор есть сотрудники, которые посвятили ему большую часть своей жизни и никогда не меняли место работы.

Влияние и поддержка Евгения Львовича способствовали профессиональному и научному росту многих сотрудников Института и коллег, работающих в различных регионах страны. Под его руководством защищено 16 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Научные достижения воплощены более чем в 1800 публикациях, в том числе в монографиях и руководствах: «Васкулопатия при антифосфолипидном синдроме», «Фармакотерапия ревматических заболеваний», «Ревматологические проблемы остеопороза», «Васкулиты и васкулопатии», «Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине», «Ревматология» (клинические рекомендации), «Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб», «Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита» и др. За заслуги в разработке приоритетных направлений науки, создании научной школы, воспитании и подготовке научных кадров в 2007 году Евгению Львовичу было присуждено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Помимо большой научной и педагогической деятельности, Евгений Львович вел и продолжает вести огромную общественную работу. В течение практически 20 лет он выполнял обязанности главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, с 2005 г. и по настоящее время – Президент Ассоциации ревматологов России, с 2009 года возглавляет журнал «Научно-практическая ревматология», является председателем специализированного диссертационного совета по специальности «ревматология», заместителем председателя Формулярного комитета Минздрава России, членом правления Московского городского научного общества терапевтов, членом редакционных коллегий журналов «Терапевтический архив», «Вестник РАН», «Клиническая медицина».

Евгению Львовичу принадлежит особая роль в создании и развитии ревматологической службы Дальнего Востока. В 1999 году, через 20 лет после визита Валентины Александровны, он впервые посетил Хабаровский край. Незабываемая встреча: невозможно было разместить всех желающих! Затем во всех главных городах Дальнего Востока стали организовывать конференции по ревматологии, которые способствовали созданию ревматологической службы, повышению уровня знаний врачей различных специальностей в вопросах диагностики и лечения ревматических заболеваний. Благодаря всесторонней поддержке Евгения Львовича традиционно в конце лета – начале осени проводится Форум ревматологов

Дальнего Востока – знаковое мероприятие не только для специалистов региона, но и для всего профессионального сообщества.

При непосредственном участии Е.Л. Насонова во многих регионах РФ созданы кабинеты терапии генно-инженерными биологическими препаратами, в которых реализуются все передовые достижения в лечении ревматических заболеваний. Благодаря работе Евгения Львовича как главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России и Президента АРР ревматологи регионов нашей Родины в своей практике для ведения больных с аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями применяют инновационные методы лечения и препараты. Стали традиционными обсуждение достигнутых результатов и обмен опытом между врачами, преподавателями вузов в рамках всероссийских и региональных научно-практических конференций, конгрессов, Профессорских форумов. Под руководством академика РАН Е.Л. Насонова Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» занимает передовые позиции в научном и врачебном сообществе, активно сотрудничает с общественными организациями пациентов, продолжая славные традиции Ассоциации ревматологов, заложенные академиком РАМН В.А. Насоновой.

Необходимо отметить, что какую бы общественную должность ни занимал Евгений Львович, на каждом месте он отстаивает интересы специальности и пациентов. Особое внимание он уделяет вопросам повышения уровня знаний в отношении диагностики ревматических болезней, подчеркивая важность их раннего выявления и своевременного назначения активной терапии. При его непосредственном участии в 1992 году на базе медико-санитарной части Ново-Ярославского нефтеперерабатывающего завода была открыта лаборатория клинической иммунологии, в которой в регионе началось внедрение в практику современных методов диагностики ревматических заболеваний. Предостерегая коллег от чрезмерного увлечения лабораторными и инструментальными методами диагностики, в одном из интервью Евгений Львович подчеркивал, что «возможность задать пациенту правильные вопросы играет не меньшую роль, чем знания о современных лекарственных препаратах и методах инструментальной диагностики...».

Распространение новой коронавирусной инфекции стало вызовом для отечественного и мирового здравоохранения, но одновременно сделало чрезвычайно востребованным опыт, накопленный ревматологами. В конечном итоге обмен знаниями между ревматологами и другими специалистами позволил разработать рекомендации по лечению данной инфекции. И в этом случае Евгений Львович был одним из активных разработчиков, в том числе первым, кто обратил внимание на потенциальные риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 при ревматических болезнях.

О Евгении Львовиче как о человеке можно говорить только в превосходной степени! Ему подойдут любые положительные эпитеты, но если сказать одним словом, то это НЕПОВТОРИМЫЙ! Уникальная способность видеть в малом великое, предвидеть и предвосхищать новые научные направления, при этом быть абсолютно открытым и доступным для всех, начиная от коллег и заканчивая пациентами. «Я действительно очень горжусь

своей специальностью. Для меня нет понятия «работа». Всю свою жизнь я не работал ни одного дня, потому что занимался любимым делом», — в этой фразе квинтэссенция жизненного кредо всеми любимого и глубокоуважаемого Евгения Львовича.

Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Евгения Львовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долгих лет активной работы, новых научных достижений и творческих успехов на благо медицинской науки и ревматологии.

Поздравление от Евразийской Лиги ревматологов (LEAR)

Евгений Львович — один из ведущих специалистов России, разрабатывающий новые направления в области ревматологии и клинической иммунологии. Основные направления научных исследований Е.Л. Насонова посвящены междисциплинарным проблемам ревматологии и иммунопатологии заболеваний человека. Он смотрит на ревматологию как на серьезную составляющую современной иммунологии, так как в конце XX века стало очевидно, что нарушения иммунной системы имеют фундаментальное значение в развитии подавляющего большинства болезней человека. Опыт, накопленный в лечении ревматических заболеваний, имеет большое значение для медицины в целом. Ревматические заболевания можно считать «моделью» для изучения роли иммунной системы в развитии заболеваний человека. Большое внимание Е.Л. Насонов уделяет освещению вопросов инновационных технологий в лечении больных ревматическими заболеваниями, а также вопросам создания современных стандартов их диагностики и лечения.

Насоновы — фамилия, с которой крепко связана российская ревматология. В середине XX века у истоков этой науки в России стояла академик Валентина Александровна Насонова. Именно благодаря ее усилиям российская школа ревматологии была признана во всем мире. Валентина Александровна была президентом Европейской противоревматической лиги. После распада СССР только благодаря поддержке и участию Валентины Александровны ревматологи Казахстана сохранили деловые и научные связи с Институтом ревматологии РАМН. Евгений Львович сохранил эти традиции и постоянно участвует с докладами и в качестве эксперта на форумах, проводимых Казахской коллегией ревматологии. Одним из важных шагов в укреплении сотрудничества стало евразийское движение ревматологов — Лига Евразийских ревматологов (LEAR, League of Euro-Asian Rheumatologists), созданная в 2012 году. Евгений Львович — один из главных инициаторов создания Лиги, и в течение 10 лет он был президентом и остается Почетным президентом нашей общественной организации.

В 2022 году отметил свое 10-летие Евразийский Конгресс ревматологов: первый был проведен в 2012 году в г. Алматы общественным объединением «Врачи-ревматологи Казахстана» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Ассоциации ревматологов России и Ассоциации ревматологов Центральной Азии. В Конгрессе в интерактивном режиме участвовал президент LEAR академик Ев-

гений Львович Насонов. Он выступил с докладом «Роль интерлейкина 23 в патогенезе псориатического артрита: новые возможности патогенетической терапии», в котором осветил актуальность иммуновоспалительных заболеваний: псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, которые часто поражают лиц трудоспособного возраста. Е.Л. Насонов представил ряд докладов, таких как «Проблемы ревматологии в период пандемии COVID-19», «Новые рекомендации ACR по лечению ревматоидного артрита: место метотрексата», участвовал в сателлитном симпозиуме «Современная терапия ИЗЛ в ревматологии» с докладом «Проблема интерстициальных заболеваний легких в ревматологии: новые возможности фармакотерапии».

Е.Л. Насонов постоянно участвует в Международной Школе ревматологов в г. Шымкенте. 11–12 июня 2021 г. в Шымкенте прошла юбилейная традиционная международная Школа ревматологов «Ревматология в эпоху COVID-19». В рамках школы прошли «Беседы о ревматологии», которые провел Ч. Баймухамедов с академиками Е.Л. Насоновым и В. Мазуровым. Вопросы и темы заранее не обговаривались — это был своеобразный «free style». Это было блестяще, причем обе беседы были не похожи друг на друга. Ответы Евгения Львовича поражали глубиной и научной непредсказуемостью — при внимательном повторном прослушивании это еще более очевидно, беседу можно прослушивать вновь и вновь.

«Постковидный синдром в ревматологии» — этой теме было посвящено заседание Международной летней школы ревматологов, которое состоялось в начале июня 2022 г. в Шымкенте. Особый интерес участников вызвала рубрика «Вопрос-ответ», в ходе которой академик Е.Л. Насонов совместно с коллегами — членом-корреспондентом РАН А.А. Лилой (Москва), директором Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, и академиком В.И. Мазуровым (Москва), директором Научно-исследовательского института ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, президентом Российской ассоциации ревматологов, по часу в прямом эфире отвечали на вопросы врачей.

С участием академика Е.Л. Насонова 26–27 мая 2023 г. прошла Международная школа ревматологов, посвященная памяти М.К. Саипова, где также обсуждались актуальные проблемы ревматологии.

Казахская коллегия ревматологии 14 декабря 2022 г. проводила Международный научный телемост «Ауто-

иммунные заболевания: междисциплинарные вопросы», посвященный 100-летию В.А. Насоновой, с участием экспертов ближнего и дальнего зарубежья, в рамках которого Евгений Львович выступил с приветствием и участвовал в дискуссиях.

Совместно с Е.Л. Насоновым мы изучали распространенность системной красной волчанки в Казахстане и России. Также мы проводили эпидемиологическое исследование КОРОНА, в ходе которого изучали риски желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ. Во время пандемии коронавирусной болезни (COVID-19) Лигой Евразийских ревматологов разработаны Единые евразийские клинические рекомендации вакцинации против COVID-19 для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Авторитет Евгения Львовича высок в России, на постсоветском пространстве и среди зарубежных ученых-чле-

нов Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR).

Евгений Львович Насонов – ведущий ревматолог и наставник ревматологов на всем постсоветском пространстве. Высокообразованный эстет, потомственный ученый и эрудит, который знает практически любую публикацию в мире, касающуюся ревматологии и инфекции SARS-CoV-2. Количество новых идей в каждом его докладе или статье поражает даже издавших все и вся ученых и практиков.

Желаю своему старшему коллеге и дорогому другу и дальше вносить свой весомый вклад в прогресс медицины в целом, опираясь на колоссальный накопленный опыт в лечении ревматических болезней.

*Тогизбаев Галымжан Асылбекович, д.м.н., профессор,
главный внештатный ревматолог Министерства
здравоохранения Республики Казахстан, президент
Казахской коллегии ревматологии, президент Лиги
Евразийских ревматологов (LEAR)*



Юбилей профессора А.А. Баранова

29 июля 2023 года исполнилось 60 лет крупному российскому ревматологу доктору медицинских наук, профессору Андрею Анатольевичу Баранову.

В 1986 году А.А. Баранов окончил Ярославский государственный медицинский институт (ныне – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ЯГМУ) и прошел путь от ассистента до профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней. В 2003 году организовал курс «Клиническое лабораторное дело», который в 2005 году был реорганизован в кафедру клинической лабораторной диагностики. С 2007 по 2022 год работал в качестве проректора по научной работе и развитию регионального здравоохранения ЯГМУ. В настоящее время А.А. Баранов заведует кафедрой поликлинической терапии клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии и является руководителем Центра изучения тромбозов и аутоиммунных заболеваний ЯГМУ.

В 1991 г. под руководством академика РАМН Е.Л. Насонова и профессора Н.П. Шилкиной Андрей Анатольевич защитил кандидатскую, а в 1998 г. – докторскую диссертацию. В круг его научных интересов входят проблемы изучения иммунопатогенеза системных васкулитов, ревматоидного артрита, системной красной волчанки. Является автором более 300 печатных работ, 5 монографий, 1 учебника, в том числе глав в «Клинических рекомендациях» и «Национальных руководствах» по ревматологии. Под его руководством защищено 9 кандидатских и 1 докторская диссертация.

А.А. Баранов – член Правления Ассоциации ревматологов России, вице-президент Ассоциации ревматологов России, член специализированного диссертационного совета по ревматологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и рабочей группы «Аутоиммунные и аутовоспалительные патологии, таргетная терапия» при Совете РАН по персонализированной медицине. Входит в состав редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология», сетевого научного журнала «Медицинская психология в России», научного журнала «Здравоохранение Дальнего Востока», является главным внештатным специалистом Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области.

Награжден Почетными грамотами мэрии г. Ярославля, губернатора Ярославской области и Ярославской областной Думы, орденом Российского Совета ветеранов ОВД и ВВ «За заслуги», медалью «За жертвенное служение» Общероссийского общественного движения «Россия Православная». Имеет Благодарность Министра здравоохранения Российской Федерации, почетный знак «Отличник здравоохранения».

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», редакционная коллегия журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляют дорогого Андрея Анатольевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой творческой энергии и многих лет плодотворной работы в ревматологии.