

Школа «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии»



26 - 27 февраля 2015 г. в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» состоялась первая школа «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии», проходившая в рамках Программы непрерывного последипломного образования по специальности «Ревматология». Основная задача школы – усовершенствование врачей-ревматологов по наиболее актуальным проблемам иммунопатологии ревматических заболеваний. Главным научным организатором школы стал выдающийся ученый-ревматолог и клинический иммунолог, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», *академик РАН профессор Евгений Львович Насонов*.

Мероприятие вызвало большой интерес. В работе школы приняли участие около 100 врачей-ревматологов, иммунологов, терапевтов из Москвы, 17 регионов России и стран ближнего зарубежья. С лекциями выступили ведущие специалисты ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в области иммунодиагностики и лечения ревматических заболеваний: *академик РАН Е.Л. Насонов, проф. С.К. Соловьев, проф. Л.П. Ананьева, проф. С.Г. Раденска-Лоповок, проф. Б.С. Белов, проф. Т.М. Решетняк, проф. А.В. Гордеев, д.м.н. Е.Н. Александрова, д.м.н. Д.Е. Каратеев, д.м.н. Е.А. Галушко, к.б.н. А.А. Новиков, к.м.н. М.С. Елисеев, к.м.н. Е.Л. Лучихина, к.м.н. Л.В. Кондратьева, к.м.н. И.А. Гусева, к.м.н. О.А. Румянцева, к.м.н. А.С. Авдеева, к.м.н.*

С.Г. Пальшина. В ходе мероприятия было прочитано 22 лекции, представлены яркие клинические наблюдения. Программа школы охватывала широкий круг тем, касающихся вопросов генетики, патогенеза, иммуноморфологии, лабораторной диагностики, клиники и лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний и коморбидных нарушений.

Открывая школу, академик РАН *Е.Л. Насонов* предложил посвятить ее памяти крупного российского ученого, основоположника отечественной иммунодиагностики ревматических заболеваний, профессора **Анатолия Илларионовича Сперанского**. А.И. Сперанский внес большой вклад в изучение гуморальных и клеточных механизмов иммунопатогенеза ревматических заболеваний. Им впервые в России были разработаны и внедрены в клиническую практику непрямая реакция иммунофлюоресценции, латекс-агглютинация, двойная иммунодиффузия, иммунопреципитация и др. методы определения аутоантител при ревматических заболеваниях. А.И. Сперанский осуществлял руководство международной программой стандартизации лабораторных методов исследования в ревматологии под эгидой ВОЗ. В 1975 г. совместно с академиком РАМН В.А. Насоновой им были подготовлены первые методические рекомендации по иммунологическому обследованию больных ревматическими заболеваниями. А.И. Сперанский проработал в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» 55 лет, под его руководством подготовлено 17 кандидатов и 1 доктор наук.



Программа первого дня школы включала ознакомление слушателей с основными теоретическими и практическими аспектами клинической иммунологии в ревматологии, обсуждение роли иммунологических исследований в диагностике и контроле эффективности терапии воспалительных заболеваний суставов и позвоночника.

В лекции «Клиническая иммунология в ревматологии: от теории к практическим аспектам диагностики и терапии» академик РАН Е.Л. Насонов подчеркнул, что более 100 лет назад выдающийся немецкий ученый Пауль Эрлих сформулировал гипотезу, согласно которой гуморальный иммунный ответ против собственных клеток (*horror autotoxicus* – страх самоотравления), получивший в настоящее время название «аутоиммунитет», может быть несовместим с жизнью, приводя к необратимому поражению жизненно важных органов. По современным представлениям аутоиммунитет – комплексный патологический процесс, в основе которого лежит нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов). В последние годы были расшифрованы многообразные нарушения иммунитета, приобретенные и/или врожденные (связанные с полиморфизмом генов, регулирующих иммунный ответ), которые реализуются на клеточном и гуморальном уровнях: тимус, кишечник, иммунные клетки периферической крови, включая Т- и В- лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, регуляторные Т клетки, компоненты комплемента, цитокины и др. Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм и весьма распространены в популяции, ими страдают около 8% населения земного шара. Они условно подразделяются на органоспецифические и органонеспецифические (системные), наиболее яркими примерами, которых являются воспалительные ревматические заболевания. В процессе изучения аутоиммунных заболеваний стало очевидным, что патогенез многих из них не укладывается в рамки классических представлений о механизмах развития этой патологии, которую связывают в первую очередь с активацией приобретенного иммунитета и гиперпродукцией патогенных аутоантител. Это позволило сформировать концепцию «аутовоспаления», основоположником которой является гениальный русский ученый Илья Мечников. Он впервые открыл реакции клеточного иммунитета, продемонстрировав роль макрофагов в развитии воспаления в отсутствие сывороточных факторов (аутоантител) (фагоцитарная теория иммунитета). Следует напомнить, что в 1908 году Илья Мечников и Пауль Эрлих были удостоены Нобелевской премии за исследования в области иммунологии. В настоящее время установлено, что развитие «аутовоспалительных» заболеваний связано с активацией не приобретенного (как при классических аутоиммунных заболеваниях), а

врожденного иммунитета. Ключевую роль в этом процессе играют Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы, распознающие определенные последовательности (pattern) микроорганизмов, компонентов ядра, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу (или НЕТозу) клеток, кристаллы мочевой кислоты, холестерина и др. Установлено, что представитель семейства NOD-подобных молекул NLRP3 является компонентом цитоплазматического комплекса (инфламмосома), который регулирует активацию каспазы 1 - фермента, конвертирующего неактивные «провоспалительные» интерлейкины (ИЛ) (такие как про-ИЛ-1, про-ИЛ-18 и про-ИЛ-33) в активные формы. Наряду с открытием редких моногенных аутовоспалительных заболеваний, связанных с мутациями гена NLRP3, накапливаются данные о роли «аутовоспалительного» процесса в развитии ряда классических аутоиммунных заболеваний человека. Полагают, что именно гиперпродукция ИЛ-1, связанная с активацией (или мутацией) NLRP3 инфламмосомы является ведущим механизмом, объединяющим аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания. Формирование концепции о взаимосвязи между аутоиммунитетом и аутовоспалением несомненно является одним из крупнейших достижений биологии и медицины начала 21 века. Она положена в основу современной классификации иммуноопосредованных (иммуновоспалительных) заболеваний человека. В 21 веке ревматология относится к числу наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины. Системные аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) – гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит – ПМ/ дерматомиозит – ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Актуальность проблемы АРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Теоретическим основанием для объединения этих заболеваний в один класс является не только сходство клинических проявлений, отражающее системное воспаление внутренних органов, но и наличие общих иммуногенетических факторов предрасположенности и патогенетических механизмов, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Такие АРЗ как РА и СКВ - не только наиболее тяжелые хронические заболевания человека, но и «модели» для изучения

фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других распространенных форм не инфекционных заболеваний, в том числе атеросклеротического поражения сосудов, злокачественных новообразований и др. Изучение проблем иммунопатологии АРЗ традиционно находится в центре внимания ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в последние годы проводится в рамках 2-х основных направлений научных исследований: «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (№ 0514-2014-0002) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний (№ 0514-2014-0031), входящих в программу фундаментальных исследований государственных академий наук (2013-2020 гг.). Для лечения АРЗ специально разработаны уникальные биотехнологические препараты (моноклональные антитела, рекомбинантные белки), подавляющие активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т - и В -клеток. К генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) относят ингибиторы ФНО- α (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб - ИНФ, адалимумаб - АДА, голимумаб - ГЛМ и цертолизумаб - ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ-6 – тоцилизумаб (ТЦЗ); анти- В клеточные препараты – ритуксимаб (РТМ) и белилумаб; блокатор активации Т лимфоцитов – абатацепт (АБЦ) и др. Наряду с ГИБП, разрабатываются группы химически синтезированных пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов нового поколения (так называемые малые молекулы - small molecules), модулирующие внутриклеточную сигнализацию в иммунокомпетентных клетках (в первую очередь ингибиторы JAK киназы и SYK киназы). Применение комплекса инновационных методов лабораторной диагностики позволяет оценить сложные молекулярные механизмы патогенеза АРЗ, что создает предпосылки для расширения возможностей ранней диагностики, оценке активности, тяжести и исходов патологического процесса и «ответа» на проводимое лечение, в рамках концепции персонализированной («таргетной») терапии этих заболеваний.

Д.м.н. Е.Н. Александрова изложила **основные принципы иммунодиагностики ревматических заболеваний**. В докладе отмечено, что прогресс в диагностике ревматических заболеваний связан с бурным развитием иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования широкого спектра молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантител; острофазовых белков; цитокинов, хемокинов, факторов роста; маркеров активации сосудистого эндотелия; иммуноглобулинов, криоглобулинов; компонентов системы комплемента; субпопуляций лимфоцитов; продуктов метаболизма

костной и хрящевой ткани; гормонально-метаболических показателей; генетических, эпигенетических, транскриптомных маркеров) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей. Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, позволяют получить объективную информацию о наличии и характере иммунопатологических изменений у обследуемых пациентов, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии. Оптимальный выбор спектра иммунологических тестов для обследования пациентов обеспечивается стандартами лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Стандартизация методов иммунодиагностики в ревматологии включает: 1) анализ клинической информативности лабораторных тестов (диагностической чувствительности и специфичности, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов, ROC-кривых); 2) расчет референтных пределов анализируемых показателей с выделением негативных, низкопозитивных, умеренно-позитивных и высоко-позитивных уровней; 3) оценку кратности определения лабораторных биомаркеров; создание алгоритмов лабораторной диагностики; 4) соблюдение технологии взятия биоматериала и его доставки в лабораторию; 5) контроль качества лабораторных исследований; использование современных методик и высоко технологичного аналитического оборудования; 6) определение экономической эффективности лабораторных тестов. Центральное место в лабораторной диагностике ревматических заболеваний занимают серологические тесты, связанные с обнаружением аутоантител. Основными диагностическими лабораторными маркерами системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ) являются антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ). Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев САРЗ, используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний, играют важную роль в диагностике ревматических заболеваний на ранней стадии, позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы САРЗ, служат предикторами развития аутоиммунных ревматических заболеваний у бессимптомных пациентов. Следует подчеркнуть, что аутоантитела, специфичные только для одного ревматического заболевания, встречаются очень редко. САРЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает

диагностическую ценность определения данных биомаркеров. Разработаны стандартные профили аутоантител, составлен перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики САРЗ. Важно подчеркнуть, что обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, т.к. отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при инфекциях, злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При оценке клинического значения аутоантител также необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции. Наряду с аутоантителами важными маркерами ревматических заболеваний служат острофазовые показатели (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ, сывороточный амилоидный белок А, кальпротектин, прокальцитонин, ферритин и др.), позволяющие оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз исходов хронического воспалительного процесса, эффективность терапии. Другие лабораторные биомаркеры имеют меньшее клиническое значение для диагностики ревматических заболеваний. В лекции были представлены собственные данные о применении основных принципов и стандартов лабораторной иммунодиагностики ревматических заболеваний в реальной клинической практике.

Лекция к.б.н. А.А. Новикова была посвящена **методам иммунного анализа и роли мультиплексных технологий в лабораторной диагностике ревматических заболеваний**. В 1950-1960 г.г. были разработаны «классические» методы иммунохимического анализа первого поколения (пассивная агглютинация, фиксация комплемента, иммунопреципитация, двойная иммунодиффузия, контриммуноэлектрофорез, непрямая реакция иммунофлюоресценции) для качественного и полуколичественного измерения аутоантител в сыворотке крови. В 1970-1980 г.г. появились количественные методы иммунохимического анализа второго поколения (радиоиммунный анализ – РИА, иммуноферментный анализ – ИФА, иммуноблот, иммунодот, иммунонефелометрия, иммунохемилюминисцентный анализ, иммунофлуориметрический анализ и др.). К концу XX в. автоматизация данных технологий привела к возникновению методов иммунометрического анализа третьего поколения, способствовавших стандартизации и повышению аналитической надежности лабораторных исследований. Последнее десятилетие отмечено быстрым внедрением в лабораторную практику методов мультиплексного анализа, основанных на генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологиях с использованием ДНК- и

белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и проточной цитометрии. Мультиплексные аналитические системы позволяют одновременно определять до 100 и более различных биомаркеров в небольшом объеме биологической жидкости (50 мкл), что наряду с резким увеличением производительности и экономической эффективности исследования, значительно улучшает внутри- и межлабораторную сопоставимость полученных результатов. В ревматологии наиболее широкое распространение получили протеомные технологии мультиплексного иммунного анализа, которые наиболее полно и объективно отражают сложность и многообразие молекулярных механизмов патогенеза САРЗ. Разработаны коммерческие тест-системы на основе планарных и суспензионных микрочипов для определения профилей аутоантител и ряда других белковых биомаркеров САРЗ. Мультиплексные диагностические платформы обладают более высокой аналитической чувствительностью по сравнению с рутинными методами иммунного анализа. Это, в частности, создает важные предпосылки для обнаружения профилей антиген-специфических антител у ранее «серонегативных» больных САРЗ. Докладчик подчеркнул, что пока не удалось обнаружить высокоспецифичный иммунологический маркер, который выявлялся бы только при одном конкретном ревматическом заболевании, поэтому в лабораторной практике начинают применяться обладающие большей клинической информативностью диагностические индексы, полученные путем многопараметрического анализа широкого спектра биомаркеров (МДИ). В ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» достигнуты существенные успехи в разработке и применении МДИ, основанных на измерении сывороточных биомаркеров с использованием мультиплексной технологии “X-map” у больных РА, что позволило радикально улучшить раннюю диагностику, оценку активности заболевания и прогнозирование ответа на лечение ГИБП.

Большой интерес у слушателей вызвало обсуждение **иммунологических аспектов диагностики и лечения РА**. В лекции «**Значение клинической иммунологии в диагностике и стратегии терапии ревматоидного артрита**» *д.м.н. Д.Е. Каратеев* отметил, что развитие РА сопровождается образованием большого количества аутоантител, среди которых основными являются: ревматоидные факторы, АЦБ (АЦЦП, АМЦВ и др.), АТ к карбамилированным белкам (анти-CarP), АТ к пептидил аргинин деиминазе (PAD), АТ к энолазе, АТ к коллагену II типа, АТ к глюкозо-6-фосфат изомеразе (GPI), АТ к гликопротеину хряща 39, Anti-Ra33/АТ к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину (hnRNP) A2, АТ к иммуноглобулин-связывающему белку (BiP).

Все эти антитела могут определяться при раннем РА, а многие – на доклинической стадии болезни (до развития типичной симптоматики). Последнее обстоятельство весьма интересно в плане ранней диагностики заболевания. Ряд исследований (в т.ч. на близких родственниках больных) показал, что при наличии различных иммунологических маркеров риск развития РА существенно повышается. L. Senolt et al. (2014) предложили следующие принципы использования иммунологических тестов: 1) РФ и АЦБ могут потенциально использоваться для скрининга; 2) широкий спектр антител должен применяться вместе с УЗИ в сложных случаях для верификации диагноза (НПА, серонегативные больные и т.д.). Наличие АЦБ как маркера неблагоприятного прогноза в плане рентгенологического прогрессирования рассматривается во многих публикациях (включая отечественные работы Н.В. Демидовой и соавт.), а также учитывается в международных (EULAR) и национальных (Франция, США и др.) клинических рекомендациях. Одним из перспективных маркеров являются матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-3, ММП-9), которые отражают выраженность локального воспаления и предложены как неинвазивный биомаркер активности синовита, являются строгим маркером персистирующей активности и прогрессирования деструкции, могут отражать динамику на фоне терапии метотрексатом и др. БПВП и ГИБП. Для выбора терапии иммунологические маркеры также имеют немаловажное значение, так, известно, что с наличием РФ и АЦБ ассоциирован хороший ответ на ритуксимаб, абатацепт. С другой стороны, данные бывают противоречивыми, яркий пример – влияние РФ на ответ на ингибиторы ФНО- α . Отдельный вопрос – необходимы ли дополнительные иммунологические тесты, такие как тест на антинуклеарные антитела, при проведении дифференциальной диагностики РА. На основании изучения литературы ответ скорее отрицательный – для назначения теста на АНФ надо иметь клинические основания.

К.м.н. Е.Л. Лучихина представила ряд важных **клинических наблюдений**, иллюстрирующих значение иммунологических маркеров (РФ, АЦЦП, ММП-3, уровни ГИБП и антител к ним) для ранней диагностики, дифференциальной диагностики, оценки воспалительной активности заболевания и степени прогрессирования суставной деструкции, контроля эффективности терапии при раннем и развернутом РА. В лекции *к.м.н. А.С. Авдеевой* **«Иммунологические эффекты современной терапии ревматоидного артрита»** обсуждались вопросы влияния БПВП и ГИБП на иммунологические показатели у пациентов с РА. Автором было проанализировано влияние препаратов на уровень острофазовых показателей, аутоантител, субпопуляции лимфоцитов, маркеры деструкции костной и хрящевой ткани, цитокины. Отдельно обсуждались вопросы иммуногенности ГИБП. Была продемонстрирована

положительная динамика уровня острофазовых показателей при использовании метотрексата как среди пациентов с ранним РА, так и среди больных с длительным течением заболевания. На фоне терапии ГИБП отмечено снижение СОЭ и концентрации СРБ, наиболее выраженное при использовании тоцилизумаба (ТЦЗ). Анализ влияния терапии на уровень аутоантител, выявил снижение концентрации IgM РФ как при использовании метотрексата, так и ГИБП. Отрицательная сероконверсия по IgM РФ наблюдается у 20% больных, получающих РТМ и 9,5% пациентов, находящихся на терапии ТЦЗ. Уровень АЦЦП остается высоким при использовании БПВП и ГИБП. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП регистрируется у 7% больных в группе РТМ и 5% пациентов в группе ТЦЗ среди пациентов с изначально низко позитивным уровнем данного показателя. Также была продемонстрирована роль IgM РФ и АМЦВ в качестве предикторов ответа на терапию РТМ и ТЦЗ. Отдельно анализировалось влияние терапии на уровень маркеров деструкции и хрящевой ткани. Было убедительно продемонстрировано снижение уровня ММП-3 при использовании методжекта у пациентов с ранним РА, а также у больных, получающих терапию РТМ и ТЦЗ. Отмечена прогностическая роль ММП-3 при РА. Было убедительно продемонстрировано, что более низкий исходный уровень ММП-3 ($\leq 51,3$ нг/мл) ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 48 недель на фоне терапии ТЦЗ. Также была показана взаимосвязь между нормализацией уровня ММП-3 ("cut off" $\leq 12,2$ нг/мл) к 24-й неделе терапии и отсутствием прогрессирования деструктивных изменений в суставах через 48 недель. Уровень ММП-3 также ассоциируется с клинической эффективностью методжекта при раннем РА. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень ММП-3 более 54,6 нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 недель терапии МТ (более 25,1 нг/мл) ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 недели и необходимостью назначения комбинированной терапии. Определение уровня ММП-3 также может быть полезным для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ. Была установлена взаимосвязь между нормализацией уровня ММП-3 к 24 неделе терапии и сохранением ремиссии/низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI через 24 недели после прекращения применения препарата. Отдельно была проанализирована динамика показателей цитокинового профиля. Применение БПВП (методжекта), а также ГИБП приводило к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотках крови больных РА. Лектором были представлены собственные результаты изучения иммуногенности АДА при лечении АДА. Уровень АДА в сыворотке

крови был изучен у 25 пациентов с РА, также определялись и антитела к препарату. Было установлено, что ответ на терапию по критериям EULAR к 12 неделе лечения ассоциировался с уровнем АДА в сыворотке крови $\geq 2,85$ мкг/мл (AUC: 0,87 с чувствительностью 80% и специфичностью около 100%); уровень АДА более 4,9 мкг/мл к 24 неделе ассоциировался с достижением ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI (AUC: 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,4-0,9) к 24 неделе терапии. В группе пациентов с низким уровнем препарата в сыворотке крови к 24 неделе терапии регистрировалась более высокая активность заболевания и уровень острофазовых показателей по сравнению с пациентами с адекватной концентрацией АДА в сыворотке крови. АТ к АДА выявлялись у 3 (12%) пациентов через 12 недель и у 2 (10%) больных через 24 недели терапии. В группе больных с наличием антилекарственных антител регистрировалось нарастание активности заболевания к 24 неделе терапии. Таким образом, в настоящее время выделен ряд потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих осуществлять персонализированный мониторинг и прогнозирование эффективности терапии ГИБП при иммуновоспалительных РЗ, что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этой группой препаратов.

Проблеме **иммуногенности ГИБП при лечении РА и спондилоартритов** как важного фактора риска снижения клинического ответа на проводимое лечение и увеличения частоты инфузионных осложнений было уделено особое внимание. По данной тематике прочитано 4 лекции, проведено интерактивное голосование. В лекции *д.м.н. Е.Н. Александровой* дана подробная **характеристика механизмов развития иммуногенности ГИБП и лабораторных методов исследования данного феномена**. Показано, что ГИБП обладают потенциальной иммуногенностью - способностью индуцировать у пациента развитие нежелательного иммунного ответа с образованием антител к новым чужеродным белковым компонентам (эпитопам) данных лекарственных средств. Триггерным механизмом иммуногенности служат различия в пептидных последовательностях и трехмерной структуре у молекул ГИБП и собственных белков организма. Наиболее часто образование антилекарственных антител у больных ревматическими заболеваниями индуцируют ингибиторы ФНО- α инфликсимаб (ИНФ) (10-60%) и адалимумаб (АДА) (1-87%), реже – голимумаб (0-7%) и цертолизумаб (5-8%), еще более редко – этанерцепт (ЭТЦ) (0-5,6%). Частота выявления антител к ритуксимабу (РТМ) составляет 4,3-11%, абатацепту -1,6-5,8%, тоцилизумабу - 1,6%. Иммуногенность ГИБП зависит от: 1) структуры (наличие чужеродных, негуманизированных участков молекулы ГИБП; полиморфизм пептидных последовательностей молекул терапевтических

моноклональных антител, связанный с аллотипом/идиотипом иммуноглобулинов; изменения в процессе производства/упаковки/агрегации препарата и др.), 2) способа применения (дозы, кратность введения, длительность терапии), 3) совокупности клинических факторов (характер и степень тяжести основного заболевания, сопутствующая патология, наличие инфекции, генетическая предрасположенность, дополнительная иммуносупрессивная терапия). Иммуногенность ГИБП проявляется: 1) изменением фармакокинетики и фармакодинамики с уменьшением сывороточной концентрации ГИБП до субоптимального уровня, 2) снижением клинического ответа на проводимую терапию, 3) развитием тяжелых инфузионных реакций, 4) увеличением риска тромбоэмболических осложнений 5) аутоиммунными нарушениями. Снижение терапевтической эффективности ГИБП при связывании с антилекарственными антителами опосредуется двумя механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул ГИБП и усилением клиренса ГИБП через образование иммунных комплексов. Установлено, что обнаружение антител к ЭТЦ не оказывает значительного влияния на эффективность препарата, т.к. антитела к ЭТЦ не обладают нейтрализующей активностью. Лабораторные тесты для оценки иммуногенности ингибиторов ФНО- α включают измерение сывороточной концентрации ГИБП (ИНФ, АДА и др.) с помощью ИФА и антител к ГИБП методами "bridging" ИФА и антигенсвязывающего РИА. Выявление антилекарственных антител - сложная методическая проблема. На результаты лабораторных тестов влияет образование иммунных комплексов между антилекарственными антителами и ГИБП, а также воздействие ряда сывороточных факторов (IgM РФ, естественных антител, IgG4). С доступных для использования коммерческих тест-систем антитела к ГИБП обнаруживаются только при низком уровне или отсутствии ГИБП в крови, как правило, в конце интервала между приемами препарата. Поэтому в реальной клинической практике оценку иммуногенности ГИБП рекомендуется начинать с определения сывороточного уровня препарата, а измерение концентрации антилекарственных антител проводить при его выраженном снижении. При этом забор крови у пациентов для определения ГИБП и антител к ним должен проводиться строго перед очередным назначением ГИБП. По данным метаанализа, обнаружение антител к ИНФ и АДА у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА) и воспалительными заболеваниями кишечника сопровождается снижением клинического эффекта терапии данными ГИБП на 68%, а комбинированное лечение ингибиторами ФНО- α и метотрексатом или азатиоприном/меркаптопурином позволяет снизить частоту образования антилекарственных антител на 47%. В настоящее время доказана

нецелесообразность перехода на следующий ингибитор ФНО- α у больных РА с недостаточной эффективностью первого и отсутствием антител к нему, таким пациентам рекомендуется назначение ГИБП с другими механизмами действия. Предложен алгоритм оценки иммуногенности ингибиторов ФНО- α при лечении РА на основании определения уровней ГИБП и антилекарственных антител в сопоставлении с клиническим эффектом проводимой терапии для принятия решений о необходимости изменения дозы и интервалов введения препарата (интенсификация, редукция или прекращение терапии); переходе на альтернативный ингибитор ФНО α ; переключении на другой класс ГИБП. Применение данного алгоритма в реальной клинической практике позволяет более эффективно контролировать достижение хорошего ответа на терапию ГИБП и активность болезни. Обсуждение клинического значения иммуногенности ГИБП было продолжено *д.м.н. Д.Е. Каратеевым* в лекции **«T2T-стратегия терапии ревматоидного артрита: мишени и значение иммуногенности ГИБП в достижении целей терапии»**. Результаты длительных наблюдений над больными РА на фоне терапии ГИБП, полученные из регистров пациентов, приводят к следующим выводам: 1) частота отмен анти-ФНО- α из-за потери эффекта и развития непереносимости нарастает начиная с 2-го года терапии, 2) частота отмен различна для разных препаратов и увеличивается в следующем порядке: ЭТЦ – АДА – ИНФ, 3) необходимость повышения дозировки также различна для разных препаратов и увеличивается в следующем порядке: ЭТЦ – АДА – ИНФ. Важнейшей причиной этого является выработка антител к препарату (АтП), которая является проявлением его иммуногенности. На развитие иммуногенности влияют: конкретные особенности больного (генетика и т.п.), аллергические состояния в анамнезе, аутоиммунные и воспалительные заболевания, сопутствующая иммуносупрессивная терапия, свойства самого препарата: последовательность аминокислот, структура, степень «гуманизации», агрегация, частота, дозировка и путь введения. Появление АтП связано с достоверным снижением ответа у АтП-позитивных пациентов, хотя популяции очень гетерогенны. Также больные, вырабатывающие АтП, чаще развивали реакции гиперчувствительности, независимо от диагноза. По возможности длительного продолжения терапии (“drug survival”), что существенно зависит от развития иммуногенности препарата, ЭТЦ (растворимый рецептор), в большинстве случаев, значительно опережает ингибиторы ФНО- α из группы моноклональных антител. Основной метод профилактики иммуногенности – назначение ГИБП в комбинации с метотрексатом. Лектором проанализировано несколько алгоритмов ведения больных РА на фоне терапии ГИБП с использованием мониторинга уровня

препарата в крови и образования АТ. В лекции профессора Гордеева А.В. **“Современный взгляд на длительную терапию спондилоартритов”** были рассмотрены вопросы эффективности и безопасности использования ингибиторов ФНО- α в лечении этой группы воспалительных заболеваний. Докладчик подчеркнул, что современная тенденция в лечении спондилоартритов (СпА) сводится к постоянному подавлению воспаления, одновременному препятствию новообразования (при АС) и деструкции (при ПсА) кости, а по сему, должна быть длительной при неизменной сохранности эффективности выбранного ингибитора ФНО- α , отсутствии необходимости менять препарат, дозы и режим введения, а так же безопасной. Было показано, что образование антилекарственных антител (феномен иммуногенности) к ингибиторам ФНО- α , представляющим собою моноклональные антитела, может приводить не только к снижению выраженности клинического ответа у больных с различными вариантами СпА, но и к полному его исчезновению. На примере больных АС и ПсА, лектор продемонстрировал, что наличие антител к моноклональным ингибиторам ФНО- α приводит также к уменьшению длительности проводимой терапии и увеличению частоты отмен препаратов, вследствие развития вторичной неэффективности, что в свою очередь приводит к необходимости увеличивать исходную дозу препаратов или сокращать интервал введения. Подчеркнуто, что, что подобная вынужденная интенсификация терапии приводит к повышенным финансовым затратам. Использование же у пациентов растворимых рецепторов ФНО- α нуждается в значительно меньшем увеличении дозы, а следовательно, и затрат по сравнению с анти-ФНО- α , представленных моноклональными антителами. Совместное использование метотрексата у больных со СпА уменьшает выраженность проявлений феномена иммуногенности, но полностью его не устраняет. С докладом **«Российские данные о значении иммуногенности в терапии анкилозирующего спондилита»** выступила к.м.н. О.А. Румянцева. Считается, что выработка нейтрализующих антител (АТ) является одной из основных причин потери эффективности ИНФ при длительной терапии АС. В ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» у 54 больных с достоверным диагнозом АС (в соответствии с Нью-Йоркскими критериями 1984 г.) и высокой активностью (BASDAI>4), которым проводилось регулярное, длительное (более года, максимум 10 лет) лечение ИНФ, исследовались сывороточные уровни ИНФ и АТ к ИНФ. В зависимости от эффективности препарата, больные были разделены на 2 группы: 1 группа - 26 (48%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2 – 4 недели после инфузии), 2 группа – 28 (52%) больных без потери эффекта ИНФ. В 1-ой группе уровень АТ к ИНФ было достоверно выше, чем во 2-й (41,8 ЕД/мл и 22,5 ЕД/мл, $p<0,02$). В обеих группах

выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИНФ и наличием АТ к ИНФ. Дополнительно была выделена группа из 23 больных для оценки динамики концентрации ИНФ и уровня АТ к препарату. В зависимости от клинического эффекта ИНФ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа - 13 больных с сохраняющимся клиническим эффектом, 2 группа - 10 больных с потерей эффекта. На фоне регулярной терапии перед очередной инфузией исходно и через 6 – 12 мес производился забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ. Уменьшением или увеличением считалось, если концентрация ИНФ и АТ к ИНФ изменялись $\geq 20\%$. В 1-ой группе АТ к ИНФ были выявлены только у 1 больного, при этом концентрация ИНФ была низкой. У 3 больных концентрация ИНФ выросла, еще у 3-х снизилась, у 7 осталась без изменений. Во 2-ой группе АТ к ИНФ выявлялись достоверно чаще, при этом концентрация ИНФ у них была исходно низкой и не менялась в течение всего срока лечения. Для изучения взаимосвязи между иммуногенностью ИНФ и наличием аутоантител у больных АС при его вторичной неэффективности выделена группа из 26 больных, у которых развилась вторичная неэффективность ИНФ после длительной (более года) эффективной терапии. Вторичной неэффективностью считалось отсутствие эффекта ИНФ через 4 недели после двух последовательных инфузий. У 18 (69%) из этих больных выявлялись АТ к ИНФ, у 19 (73%) – АНФ в максимальном титре 1/1280, у 17 (54%) – АТ к дсДНК (максимальное значение – 260 МЕ/мл). При этом у 9 (35%) больных одновременно с наличием АТ к ИНФ выявлялись АНФ и АТ к дДНК, у 4 (15%) – только АНФ, у 1 – только АТ к дсДНК. Лишь у 1 больного при наличии АТ к ИНФ отсутствовали антинуклеарные АТ. У 5 из 8 больных без АТ к ИНФ выявлялись одновременно АНФ и АТ к дДНК, у остальных 3 – или АНФ или АТ к дДНК. Не было найдено достоверных корреляций между выявлением антинуклеарных АТ и АТ к ИНФ. Таким образом, потеря эффекта ИНФ может быть связана не только с появлением нейтрализующих АТ и снижением концентрации препарата в крови, но и с другими, пока неизвестными причинами. У больных АС с потерей эффекта ИНФ одновременно с антилекарственными АТ часто вырабатываются аутоантитела, однако корреляционной взаимосвязи между этими показателями не выявлено. Требуется дальнейшее изучение причин вторичной неэффективности ИНФ и методов ее преодоления. Для оптимизации терапии ингибиторами ФНО- α необходимо внедрение персонифицированного лекарственного мониторинга терапии с измерением концентрации препарата и антител к нему в сыворотках больных с помощью специальных лабораторных тестов.



Второй день школы был посвящен изучению вопросов, касающихся иммуногенетики, патоморфологии ревматических заболеваний, современных методов лабораторной диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани и коморбидной патологии (инфекций, анемии, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, поражений ЖКТ). Были представлены новые данные о клинико-патогенетическом значении ряда лабораторных биомаркеров (интерлейкина-1, адипоцитокинов, фекального кальпротектина и др.).

Профессор С.Г. Раденска-Лоповок представила доклад «Иммунорфологическая характеристика синовиальной оболочки при ревматических заболеваниях». Синовиальная оболочка является частой мишенью при ревматических заболеваниях, поэтому объясним интерес к ее морфологическим изменениям в научных и диагностических целях. Отмечено, что выраженность инфильтрации Т- и В- клетками значительно отличает **ревматоидный синовит** от синовитов при других заболеваниях. В субсиновиальном слое иммуногистохимическими методами выявляются в большом количестве Т- и В- клетки. Предполагается, что кроме снижения числа Т-клеток и нарушения их функции, в определенных условиях имеет место супрессия Т- клеточных субклассов или Т-клеточных факторов на периферии. Существует регуляторный субкласс Т-клеток (Tr1), который обладает низкой пролиферативной активностью, синтезирует большое количество ИЛ-10 и

незначительные количества ИЛ-2 и ИЛ-4. Именно ИЛ-10 обладает функцией фактора роста для регуляторных Т-клеток (Tr1). Эти клетки близки функционально к Th0 и Th1 по уровню синтеза интерферона- γ и трансформирующего фактора роста- β , соответственно. Ревматоидный синовит характеризуется выраженными пролиферативными и воспалительными изменениями с формированием фолликулоподобных структур. Учитывая наличие CD22L+ и CD20+ клеток в центре фолликулоподобных структур, их появление можно расценивать как проявление эктопического лимфоидного неогенеза. Речь не идет о субтипе ревматоидного артрита, а лишь о выраженности воспаления синовиальной оболочки и системности ревматоидного процесса. Важно отметить, что лимфоцитарный неогенез не ассоциируется с выраженностью эрозивного процесса в суставах или развитием ревматоидных узелков. Проявление лимфоцитарного неогенеза рассматривается как вторая и третья степени воспалительной инфильтрации при РА. Значительную место в морфогенезе ревматоидного синовита занимают макрофаги, экспрессирующие CD68 и являются преимущественно антиген-презентирующими клетками. Они синтезируют различные провоспалительные цитокины и металлопротеиназы в полости сустава. Важную роль в ревматоидном процессе играют В-клетки, которые находятся на различных стадиях дифференциации. Наряду с синтезом иммуноглобулинов В-клетки могут синтезировать ФНО и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Провоспалительные цитокины стимулируют стромальные клетки к дальнейшему повышению синтеза гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Среди кроющих синовиоцитов, имеются и фибробластоподобные клетки, которые входят в число основных эффекторных клеток патогенеза. Они также секретируют матриксные металлопротеиназы, разнообразные провоспалительные цитокины и ингибиторы, поддерживающие дальнейшее развитие патологического процесса. Среди клеток инфильтрата обнаруживаются и дендритные клетки, которые расцениваются как клетки-наблюдатели и потенциальные антиген-презентирующие клетки. Синовит при **анкилозирующем спондилите** имеет иную природу. Воспалительный инфильтрат состоит из CD3+, CD4+, CD20+ и плазматических клеток. CD4+ и CD20+ лимфоцитов значительно меньше, чем при РА. Обнаруживаются особые макрофаги (M2- CD163+) и лейкоциты. Гиперваскуляризация и обнаружение извилистых сосудов являются типичным признаком заболевания, который не обнаруживается при РА. Клеточный компонент воспаления коррелирует с активностью. Экспрессия Toll-like рецепторов повышена при активном синовите, на основании чего была выдвинута гипотеза, что воспаление при АС запускается в связи с участием нарушений врожденного иммунитета в

патогенезе. В развитии синовита при **остеоартрозе** ведущей является биомеханика. Травма и др. приводят к синтезу повреждающих молекул (damage-associated molecular patterns = DAMPs) как экстрацеллюлярного матрикса так и интрацеллюлярных аларминов, которые через сигнальных распознавательных рецепторов на синовиальных макрофагах, фибробластоподобных клетках или хондроцитах индуцируют местный синтез провоспалительных медиаторов. Ангиогенез, индуцированный воспалением, и повышенная сосудистая проницаемость приводят к инфильтрации плазменными белками, работающими как DAMPs. Таким образом, воспаление в синовиальной оболочке при РА, АС и остеоартрозе характеризуется различными звеньями морфогенеза, что доказывается экспрессией различных клеточных маркеров. Ревматоидный синовит является аутоиммунным процессом, для синовита при АС характерно преобладание аутовоспалительных процессов, а при остеоартрозе ведущими являются биомеханические факторы, как инициаторы воспаления в суставе.

Лекция к.м.н. И.А. Гусевой **«Клиническая иммуногенетика ревматических заболеваний»** была посвящена прикладным аспектам фундаментальных исследований по генетике ревматических заболеваний. Под термином «клиническая иммуногенетика» следует понимать использование на практике данных фундаментальных исследований о генетическом контроле иммунного ответа человека. С позиций фундаментальной науки идентификация генетических факторов, ассоциированных и/или сцепленных с заболеванием, является одной из важнейших проблем современной молекулярной биологии и медицины, в частности, ревматологии. Актуальность таких исследований определяется тем, что ревматические заболевания входят в большую группу мультифакториальных болезней, клинический фенотип которых чрезвычайно полиморфен и является результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды. В прикладном аспекте генетические маркеры могут использоваться: 1) для формирования групп пациентов с повышенным риском развития заболевания; 2) для прогнозирования течения болезни с целью подбора адекватной терапии; 3) для оценки эффективности и/или развития побочных реакций и коррекции проводимых лечебных мероприятий; 4) при разработке новых подходов к лечению больных (так называемая «таргетная» терапия, направленная на конкретные мишени, играющие ключевую роль в патогенезе болезни). Особое внимание в лекции обращено на необходимость различать понятия «ассоциативная связь» генетического маркера с заболеванием и «диагностическая информативность» маркера. В первом случае ассоциация генетических маркеров

(полиморфизмов) с заболеванием считается доказанной, если: 1) в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) на материале тысяч пациентов и лиц контрольной группы достоверность различий очень высока ($p \leq 5 \cdot 10^{-8}$); 2) ассоциация реплицирована в других независимых исследованиях на материале сотен пациентов и лиц контрольной группы при уровне достоверности различий $p < 0,05$; 3) ассоциированный ген является экспрессирующим или локализован в регуляторном сайте ДНК; 4) известна функция продуктов гена. Во втором случае генетический маркер оценивается по таким параметрам, как специфичность, чувствительность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) и т.д. Наиболее сильные ассоциативные связи при ревматических заболеваниях выявлены с главным комплексом гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex). У человека эта система чаще обозначается как HLA (Human Leukocyte Antigens), что связано с открытием ведущей роли лейкоцитарных антигенов HLA в трансплантологии. Позднее было показано, что чрезвычайный полиморфизм молекул HLA связан с их ведущей ролью в процессах презентации эндогенных и экзогенных пептидов Т-лимфоцитов и инициации различных звеньев иммунитета. Кроме того, молекулы HLA-DRB1 ответственны за механизм формирования Т-клеточного репертуара, позволяющего в норме избежать толерантности к аутореактивным клонам клеток или их выживания. Наиболее информативным генетическим фактором является ген HLA-B*27 при анкилозирующем спондилите (АС), особенно при аксиальном спондилоартрите (акс СпА). В лекции освещены вопросы популяционных, семейных и клинических исследований, свидетельствующих о существенном вкладе гена *B27 в патогенез заболевания, приведены современные классификационные критерии ASAS и диагностический алгоритм для аксСпА с использованием результатов тестирования HLA-B*27. Приведены примеры, каким образом необходимо интерпретировать результаты генотипирования *B27 в клинической практике. Антиген HLA-B5 (серологически определяемый субтип B51 или аллель B*5101) ассоциирован с предрасположенностью к развитию болезни Бехчета (ББ). В России тестирование субтипа HLA-B51 актуально у жителей главным образом Южного и Северного Кавказа (регионы, республики и страны по ходу «Великого шелкового пути») для верификации диагноза ББ при неполных диагностических критериях. В популяциях, проживающих в районе Кавказа, антиген B51 встречается в 16-20%, при ББ - 80-85%, в русской популяции B51 выявляется в 15%, при ББ – в 25%. Антигены HLA-B13, 16 (38), 17 (57) 27, Сw6 значительно чаще выявляются у больных с ПсА по сравнению со здоровыми лицами (23,2%, 23,2, 14,0%, 20,2%, 58% и 10%, 4,7%, 7%, 7,3%, 18%

соответственно). Аллели *01, *0401*0404, *0405, *0408, *10 локуса HLA-DRB1-SE (Shared Epitope, общий, схожий эпитоп) имеют выраженную ассоциативную взаимосвязь с предрасположенностью к развитию ревматоидного артрита, особенно с продукцией аутоантител (АЦЦП) и прогрессированием эрозивного поражения суставов. Самые высокие уровни АЦЦП и прогрессирование эрозирования уже в первый год наблюдения регистрируются у носителей двойной дозы SE (например, *01/*0401, *0401/*0401 и т.д.). Среди 123 больных ранним РА у 20 из 25 носителей двойной дозы SE выявлены самые высокие уровни АЦЦП и самое большое число эрозий через один год проспективного исследования, несмотря на проводимое лечение. Ассоциация системной склеродермии (ССД) с аллелем HLA-DRB1*05 (*11) в значительной мере обусловлена взаимосвязью данного маркера с продукцией антител к Scl-70 и антицентромерными антителами. При СКВ аллель HLA-DRB1*03 ассоциирован с продукцией анти-Ro и анти-La аутоантител. Заключительная часть лекции была посвящена необходимости тестирования полиморфизмов генов CYP2C9, VCORC1 (главным образом), а также PROC при назначении варфарина. Аллели этих генов ассоциированы с различной энзиматической активностью продуктов генов, и в рекомендациях FDA (Food and Drug Administration) настоятельно рекомендовано генотипировать полиморфизмы этих генов. Имеется таблица, в которой приведены данные дозировки варфарина в зависимости от сочетания аллелей генов CYP2C9 и VCORC1.

Д.м.н. Е.Н. Галушко подробно остановилась на **клинико-лабораторной характеристике анемии при ревматических заболеваниях**. Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и (или) снижением содержания гемоглобина в единице объема крови. Критериями анемии, согласно данным ВОЗ, являются значения гемоглобина у женщин – ниже 120 г/л, у мужчин – ниже 130 г/л. Анемия - одно из наиболее частых гематологических нарушений у больных РА и частота ее по разным данным колеблется от 30 до 70 % , а на первом году заболевания выявляется в 25% случаев. По данным ФГБНУ «НИИР им. В.А Насоновой», анемия у больных РА, находившихся на стационарном лечении, диагностировалась в 50% случаев. Учитывая высокую частоту возникновения анемии у пациентов с РА, актуальным вопросом является разработка способов ее коррекции. При обосновании лечения исходят из того, что анемия не только ухудшает течение основного процесса и существенно осложняет проведение лечения, но и вызывает субъективное ощущение слабости, снижает качество жизни пациентов, способствует снижению работоспособности. Длительно существующая хроническая анемия приводит к гипоксии тканей, что ведет к ухудшению прогноза, особенно у пациентов с

наличием дополнительных факторов риска (ИБС, заболевания легких, хроническая болезнь почек). В целом, анемия при РА классифицируется как анемия хронического заболевания (АХЗ) (анемия воспаления, цитокин-индуцированная анемия). Патогенез АХЗ мультифакторный и в его основе лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки РЭС вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. По современным данным ведущим патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушение обмена железа. Доказано, что при АХЗ происходит обратное поступление железа из эритроидных клеток в костномозговые макрофаги, т.е. развивается так называемый феномен “нарушения утилизации железа”. В течение последних лет широко обсуждается роль гепсидина, как ключевого регулятора метаболизма железа. Биосинтез гепатоцитами острофазных белков (в том числе гепсидина) регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но ИЛ-6 отводится особая роль «гепатоцитактивирующего фактора», регулирующего гемопоз. Учитывая взаимодействия между ИЛ-6 и гепсидином при АХЗ, можно представить следующую схему: концентрация ИЛ-6, как основного провоспалительного маркера, резко увеличивается при воспалении, что приводит к индукции синтеза гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует выход Fe из макрофагов и абсорбцию Fe в кишечнике, что приводит к гипoferремии и в дальнейшем – к анемии. К тому же повышенная экспрессия гепсидина играет «псевдозащитную» роль: блокируя абсорбцию железа из кишечника, гепсидин подавляет пролиферативные процессы и эритропоз, способствуя прогрессированию анемии, а высокая продукция ИЛ-6 индуцирует синтез гепсидина на высоком уровне, угнетая нормальную выработку эритропоэтина, что поддерживает анемию и способствует персистенции воспаления. В последнее годы обсуждается гипотеза, что определение сывороточного гепсидина может применяться и для дифференциальной диагностики характера анемического синдрома у больных РА. Это имеет важное практическое значение: некорректная трактовка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений.

Лекция «Роль интерлейкина-1 в воспалительных и иммунных реакциях: от подагры до кардиоваскулярных заболеваний и рака» *к.м.н. М.С. Елисеева* была посвящена теоретическим основам возможности ингибирования интерлейкина-1 (ИЛ-1), цитокина, который следует отнести к числу наиболее важных, «избранных» молекул, определяющих развитие воспаления при различных заболеваниях. Причём в их перечень, помимо

ревматических, следует отнести такие социально значимые недуги, как сахарный диабет, атеросклероз, некоторые онкологические заболевания. Открытие молекулы ИЛ-1 в 40-е годы прошлого века предопределило на несколько десятилетий отношение к нему как к эндогенному пирогену. Но к концу XX века было установлено, что пирогенный эффект ИЛ-1 далеко не определяющий, спектр эффектов цитокина много шире. ИЛ-1 – медиатор острого и хронического воспаления, индуктор хемотаксиса, пролиферации эндотелиальных клеток и остеобластов, стимуляции гемопоэза, прежде всего, синтеза лейкоцитов, продукции цитокинов (например, ИЛ-6), белков острой фазы, синтеза АКТГ, кортизола, инсулина, обладает цитотоксическим и ранозаживляющим действием, индуцирует, вызывает медленноволновой сон и др. В настоящее время выделено три основных субтипа молекулы – ИЛ-1 β , ИЛ-1 α и антагонист рецептора ИЛ-1. Индукция синтеза ИЛ-1 как при инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях происходит путём активации ядерного фактора- κ B благодаря взаимодействию лигандов (эндотоксины при некрозе, обусловленном гипоксическом повреждении клетки, кристаллы мочевой кислоты при подагре) с различными Toll-like рецепторами (при подагре – с TLR-2,4). Исходно синтезируется предшественник ИЛ-1, затем в инфламмосомах активируется фермент каспаза-1, которая расщепляет предшественник ИЛ-1 до активной формы. Превалирование синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-1 α над продукцией антагониста рецептора ИЛ-1 приводит к нарушениям равновесия между ними. Тяжелые нарушения равновесия характерны для заболеваний, связанных с мутацией гена NLRP3 (криопирин-ассоциированный периодический синдром, синдром Макла-Уэлса, синдром NOMID), умеренные – прежде всего, при подагре, но имеет значение и в генезе воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), ревматоидном артрите, псориазе, тироидите, синдроме активации макрофагов), системном варианте периодического синдрома и многих других. Наконец, ИЛ-1 индуцирует воспаление и преждевременную гибель β -клеток поджелудочной железы, а синтез белков острой фазы, активация рецепторов эндотелия и синтеза тромбоцитов под действием ИЛ-1 может служить одним из факторов развития атеросклероза. Столь внушительный перечень заболеваний, связанных в той или иной степени с эффектами ИЛ-1 предполагает ИЛ-1 как точку приложения при их терапии. Ингибиторы ИЛ-1 (в настоящее время это препараты канакинумаб, анакинра и рилонацепт) применяются для лечения аутовоспалительных заболеваний, подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция, могут успешно использоваться при лечении резистентных к терапии метотрексатом больных РА, а также при АС, псориазе и ПсА, болезни Бехчета, болезни Стилла у взрослых, болезни Kawasaki,

гистиоцитозе, болезни Шейнлейн-Геноха, синдроме SAPHO, идиопатическом возвратном перикардите, вторичном амилоидозе и многих других заболеваниях. Оптимистичный характер носят первые публикации, демонстрирующие снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 при сахарном диабете. В рамках крупнейшего проспективного исследования CANTOS проводится изучение возможности применения ингибитора ИЛ-1 β канакинумаба с целью вторичной профилактики инфарктов, инсультов и смерти, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией. Предполагается, что во многом благодаря противовоспалительному действию, связанному, в том числе, с подавлением синтеза ИЛ-1, применение низких доз колхицина способствует профилактике острого коронарного синдрома. Колхицин вновь номер один в лечении и профилактике острых приступов артрита при подагре и можно говорить о его ренессансе. Появились данные об успешном применении ингибиторов ИЛ-1 у больных с рефрактерными к терапии различными опухолевыми заболеваниями, при которых ИЛ-1 стимулирует ангиогенез опухоли, инвазивность, метастазирование, кахексию, усиление активности матриксных металлопротеиназ. Подобная терапия у больных с множественной миеломой приводит к стойкому снижению сывороточного уровня IgG и нормализации уровня гемоглобина.

В лекции *к.м.н. Л.В. Кондратьевой* «**Адипоцитокينات и метаболические маркеры при ревматоидном артрите**» показано, что жировая ткань, ранее рассматриваемая только как «депо энергии» и «естественный амортизатор внутренних органов», в настоящее время воспринимается как мощный эндокринный орган. Жировые клетки способны продуцировать большое число различных веществ – адипоцитокينات (АЦК), из которых наиболее изучены лептин, адипонектин, висфатин и резистин. АЦК наделены разнообразными функциями и свойствами. Так, лептин ассоциируется с развитием метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, при этих состояниях отмечается также увеличение уровня висфатина и резистина, и наоборот, снижение – адипонектина.

АЦК способны влиять не только на адипоциты и эндотелий, но и на клетки иммунной системы (макрофаги, моноциты, сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты), а также на фибробласты синовиальной оболочки, хондроциты, остеобласты и остеокласты. Лептин, висфатин, резистин продемонстрировали провоспалительные свойства, их концентрации коррелируют с уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Адипонектину приписывалось противовоспалительное действие. Однако, результаты, полученные у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также в культурах

клеток, не полностью подтвердились у больных РА. В большинстве исследований при РА обнаружено увеличение концентрации адипонектина в сыворотке и синовиальной жидкости, и его взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием заболевания. Все это привело к обсуждению в медицинской литературе адипонектина в качестве вероятного маркера-предиктора деструкции суставов и новой мишени для лекарственной терапии РА. В двух работах сходные данные были получены в отношении висфатина, однако в одной из них при учете позитивности по АЦЦП влияние висфатина нивелировалось. Висфатин, также называемый пре-В-клеточным стимулирующим фактором, за счет усиления созревания и активации В-клеток действительно может участвовать в патогенезе РА и синтезе антител. Лептин при РА, как и в общей популяции, прежде всего, отражает наличие метаболических нарушений, он коррелирует с объемом талии, индексом массы тела пациента, ИР. Важным маркером ИР является также отношение лептин/адипонектин, изменения которого могут опережать динамику расчетного индекса HOMA-IR, учитывающего уровни глюкозы и инсулина. Попытки объяснить замедление эрозивного процесса в мелких суставах при РА у больных с ожирением протективными свойствами лептина к настоящему времени не увенчались успехом. Интересно, что зависимости толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и кальциноза коронарных артерий от уровней каких-либо АЦК при РА не выявлено. В то же время, по данным Dessein PH и соавт. и Gonzalez-Gay MA и соавт., гиперпродукция лептина и резистина ассоциируются с активацией эндотелия, а адипонектин – не только с увеличением уровней молекул адгезии (VCAM-1, ICAM, E-селектин), но и с артериальной гипертензией. До сих пор не ясно, есть ли связь АЦК с активностью РА. В ряде работ наблюдалась прямая корреляция между концентрациями лептина, резистина, висфатина в крови и СОЭ, СРБ, DAS28, но в других исследованиях подобная зависимость отсутствовала. Крайне противоречивые сведения получены по влиянию противовоспалительных препаратов (глюкокортикоиды, метотрексат и ингибиторы ФНО- α) на уровни АЦК. В большинстве случаев при снижении активности РА отмечалось увеличение уровня лептина, хотя он мог оставаться и стабильным. Однако динамика адипонектина не столь однозначна, что требует проведения дальнейших исследований.

В лекции профессора Т.М. Решетняк были представлены современные данные о **лабораторной диагностике антифосфолипидного синдрома (АФС)**. АФС - клинко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антифосфолипидных антител (АФЛ). АФЛ – гетерогенная популяция аутоантител,

распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов, и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови. АФЛ являются серологическим маркером АФС и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения антител к кардиолипину (АКЛ) классов IgG/IgM, антител к β_2 -гликопротеину I ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG /IgM и волчаночного антикоагулянта (ВА). АФЛ должны определяться в двух и более исследованиях с интервалом не менее 2 недель. IgG/IgM АКЛ должны определяться в сыворотке в титрах, превышающих 40 GPL/MPL (или 99-ый перцентиль у здоровых доноров), в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β_2 – ГП I-зависимые АКЛ. IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I должны определяться в сыворотке с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-ый перцентиль у здоровых доноров, в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель. ВА должен определяться в плазме в 2 или более исследованиях с интервалом не менее 12 недель в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов. Диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением АФЛ и клиническими признаками заболевания составляет менее 12 недель и более 5 лет. Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или $\alpha\beta_2$ -ГП I), в то же время наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений. Наряду с этим, вероятность тромбозов возрастает при наличии у пациентов высоко позитивных уровней АФЛ, а также IgG АКЛ и IgG $\alpha\beta_2$ -ГП I . При использовании в качестве диагностических критериев АФС, положительные результаты определения IgG АКЛ и IgM АКЛ имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность. ВА и IgG/IgM $\alpha\beta_2$ - ГП I являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM АКЛ. В качестве дополнительных лабораторных маркеров АФС предлагается использовать:

- 1) Антитела к 1 домену β_2 гликопротеина I
- 2) IgA антитела к кардиолипину и β_2 GP I
- 3) Антитела к протромбину (ПТ)/фосфатидилсерину (ФС) (тесно коррелируют с обнаружением ВА, полезно исследовать для диагностики и мониторинга АФС на фоне антикоагулянтной терапии)

Д.м.н. Е.Н. Александрова выступила с лекцией **«Роль антинуклеарных антител в диагностике и прогнозировании эффективности терапии ГИБП при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях»**. Антинуклеарные антитела (АНА) - гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра и цитоплазмы. Семейство АНА включает антитела к ДНК, гистонам, нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) (Sm, U1РНП, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, Jo-1), ядрышковым антигенам, центромерам и другим клеточным структурам. АНА относятся к числу основных диагностических лабораторных маркеров САРЗ. Положительные результаты определения АНА входят в число диагностических критериев СКВ, ССД, синдрома Шегрена (СШ), полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ), смешанного заболевания соединительной ткани, лекарственной волчанки, аутоиммунного гепатита; применяются для оценки активности и прогноза САРЗ; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы СКВ, ССД, ДМ/ПМ и др. САРЗ; служат предикторами развития аутоиммунных ревматических заболеваний на доклинической стадии. Особое внимание в последние годы уделяется методическим аспектам определения АНА. Согласно рекомендациям ACR и EULAR «золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является НРИФ с использованием в качестве субстрата клеток линии HEp-2 (НРИФ-HEp-2). Характер ядерного/цитоплазматического свечения при тестировании АНА методом НРИФ-HEp-2 отражает присутствие аутоантиген-специфических АНА, ассоциирующихся с различными САРЗ. При двухэтапной стратегии иммунодиагностики САРЗ пациентам с положительными результатами обнаружения АНА методом НРИФ-HEp-2 рекомендуется проведение подтверждающих тестов для выявления специфических антител к отдельным ядерным антигенам (дсДНК, ЭЯА) с помощью ИФА, иммуноблота и др. технологий. Некоторые типы АНА (антитела к центромерам, PCNA, митотическому аппарату клетки, комплексу Гольджи) обнаруживаются только методом НРИФ на HEp-2 клетках, что исключает необходимость их дальнейшего исследования с помощью подтверждающих тестов. Выбор спектра подтверждающих тестов при определении аутоантиген-специфических АНА зависит от типа ядерного/цитоплазматического свечения, титров АНА в НРИФ-HEp-2 и совокупности клинических факторов. Так, при наличии у АНФ-позитивных больных клинических признаков СКВ рекомендуется тестирование антител к dsDNA. Стандартными методами определения антител к dsDNA в сыворотке крови служат ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Crithidia luciliae* и РИА (тест Farr). Некоторые разновидности антител к ЭЯА, в частности, антитела к SS-A/Ro, рибосомальному белку Р и Jo-

1, могут не выявляться методом НРИФ-HEp-2. При отрицательных результатах определения антител к SS-A/Ro, рибосомальному белку Р и Jo-1 в НРИФ-HEp-2, но высокой вероятности наличия у больного СКВ, СШ, неонатальной волчанки, врожденной поперечной блокады сердца или ПМ/ДМ следует использовать альтернативные методы идентификации данных аутоантител (ИФА, иммуноблот и др.). В последние годы широкое распространение получили скрининговые методы определения АНА на основе ИФА и мультиплексных технологий. По мнению экспертов EULAR и ACR, новые методы иммунного анализа не могут заменить первичный скрининг АНА с помощью НРИФ-HEp-2, так как идентифицируют антитела к ограниченному количеству очищенных/рекомбинантных ядерных, что приводит к увеличению числа ложноотрицательных результатов до 35%. Лаборатории, проводящие скрининговое определение АНА с использованием ИФА, иммуноблота, мультиплексных диагностических систем, должны предоставить данные о такой же или более высокой чувствительности и специфичности этих методов по сравнению с НРИФ-HEp-2. Особо подчеркнуто, что автоматизированные системы интерпретации клеточных флуоресцентных тестов способствуют стандартизации и повышению эффективности определения АНА и др. аутоантител методом НРИФ. По данным лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», автоматизированная диагностическая платформа «AKLIDES» (Medipan, Германия) позволяет идентифицировать результаты определения АНА сопоставимо с «классическим» визуальным методом интерпретации НРИФ-HEp-2. Представлены собственные результаты сравнения клинической информативности трех автоматизированных методов скринингового определения АНА в сыворотке крови с использованием НРИФ-HEp-2, ИФА и микрочипов на основе иммунодота для диагностики СКВ. Продемонстрировано влияние анти-В-клеточной терапии РТМ и белимумабом на уровень АНА в сыворотках больных САРЗ. Показано, что через 3-6-12 месяцев после курса лечения РТМ у больных СКВ наблюдается уменьшение сывороточной концентрации антител к дсДНК, нуклеосомам, кардиолипину и С1q. Достоверного снижения уровня антител к Ro/SS-A, La/SS-B, РНП, гистонам и Sm на фоне терапии РТМ не выявлено. Увеличение концентрации антител к дсДНК, нуклеосомам, ЭЯА и С1q, как правило, предшествует обострению СКВ при лечении РТМ. Белимумаб снижает уровень АНА в крови, при этом препарат более эффективен, чем стандартная терапия, у пациентов с высокой серологической активностью заболевания (увеличением концентрации адсДНК и снижением концентрации компонентов комплемента). В то же время отмечено нарастание продукции АНА у больных РА и спондилоартритом, получающих ингибиторы ФНО- α . Таким образом,

исследование АНА может быть полезным для мониторинга и прогнозирования эффективности терапии ГИБП.

Лекция профессора Л.П. Ананьевой **“Клиническое значение склеродермических аутоантител”** была посвящена характеристике специфичных для ССД аутоантител и оценке их обнаружения в разных клинических ситуациях. Известно, что при ССД аутоантитела образуются к компонентам ядра, цитоплазмы и структурам на клеточной поверхности. Аутоантитела к компонентам цитоплазмы и рецепторам клеточных поверхностей, как полагают, активируют процессы тканевого и сосудистого повреждения, и они встречаются при разных заболеваниях. Специфичными для ССД считают антиядерные аутоантитела, роль которых патогенезе заболевания не установлена, однако практическую значимость их выявления трудно переоценить. Специфичные для ССД аутоантитела направлены на «эксклюзивный» набор аутоантигенов - растворимых ядерных белков (10-15 мишеней). Их отличает высокая специфичность для ССД (90% - 99%). Частота выявления антиядерных аутоантител (АНФ) в НРИФ на Нер-2 клетках составляет 87-95%. Позитивность по АНФ при ССД связана с разными подтипами антиядерных аутоантител. В настоящее время выделяют 7 характерных для ССД аутоантител, которые встречаются в разной частотой: антицентромерные (20–30%), антитела к топоизомеразе I или анти-Scl-70 (15–20%), антитела к РНК полимеразе III (2-15%), к антигенам РМ-Scl (3%), Th/To (2–5%), Ku (1-10%) и рибонуклеопротеину (8%). Частота выявления АНФ зависит от географического региона, особенностей окружающей среды, генетического фона, поэтому в разных странах частота выявления различных аутоантител различается. На уровень склеродермических аутоантител влияют модификации методов и тип антигена (определяющих чувствительность и специфичность метода). Каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшой (1-30%) группы больных с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Таким образом, разные виды аутоантител ассоциируются с определенными субтипами болезни. Для каждого больного характерен однотипный индивидуальный профиль циркулирующих аутоантител, т.е. он является носителем одного (редко больше) типа аутоантител, который не меняется в процессе развития болезни. Показано, что специфичные для ССД аутоантитела появляются на самом раннем этапе болезни (изолированный синдром Рейно) до развернутой клинической картины болезни, предполагая возможность предклинической диагностики. Недавно в новые классификационные критерии ССД (2013 года) наряду с клиническими и инструментальными параметрами впервые были включены иммунологические показатели -

три специфических аутоантитела: антицентромерные, антитела к топоизомеразе I или анти-ScI-70, антитела к РНК полимеразе III. Антитела к топоизомеразе I ассоциируются с интерстициальным поражением легких, антицентромерные антитела - с легочной артериальной гипертензией, а антитела к РНК полимеразе III — с склеродермической почкой. Таким образом, специфические аутоантитела позволяют прогнозировать течение заболевания, риск и характер поражения внутренних органов, а также отдаленный прогноз. Они дают возможность уже на раннем этапе заболевания разработать необходимый комплекс обследования и адекватную тактику лечения. Известно, что в дебюте системная склеродермия может проявляться маломанифестно — в виде изолированного синдрома Рейно или отека кистей (иногда преходящего) без нарушения общего состояния. Эти клинические синдромы часто встречаются в популяции (с-м Рейно -до 10%), но принадлежность их к системным заболеваниям соединительной ткани постулируется только при обнаружении антиядерных аутоантител. Для ранней клинической диагностики системной склеродермии, наряду с определением АНФ и специфичных для ССД аутоантител, целесообразно применять капилляроскопию ногтевого ложа, также имеющую большую диагностическую значимость. Важно, чтобы не только ревматологи, но и врачи первичного звена могли выявлять самые ранние признаки склеродермии (рассматриваемые как «красные флаги») и направлять этих больных на определение АНФ и, при позитивности теста, - на консультацию ревматолога. В ходе лекции был представлен подробный клинический разбор различных субтипов ССД, которые ассоциировались с обнаружением антицентромерных антител, антител к ScI-70 и антител к РНК-полимеразе III.

Профессор С.К. Соловьев прочел одну из ключевых лекций - «Влияние терапии ГИБП на клинические и иммунологические показатели активности системной красной волчанки».

СКВ является прототипом хронического аутоиммунного заболевания, характеризующимся гиперпродукцией аутоантител, образованием иммунных комплексов, фиксирующихся на клеточных мембранах различных тканей в присутствии комплемента, развитием воспалительных реакций и тканевого повреждения. К области пока еще нерешенных проблем СКВ следует отнести развитие необратимых повреждений органов, которые развиваются в первые 5-6 лет от начала болезни и обусловлены как течением СКВ, так и побочными эффектами терапии, в первую очередь длительным применением высоких и средних доз ГК и цитостатиков (ЦТ). За последние два десятилетия достигнут огромный прогресс в изучении патогенеза СКВ, в результате чего были найдены биологические мишени для воздействия лекарственных средств и определены принципиально новые

терапевтические задачи. Основным анти В-клеточным препаратом в современной клинической практике является ритуксимаб (РТМ), который в значительной степени угнетает функции и уменьшает количество В-лимфоцитов за счет деплеции, способствуя таким образом развитию ремиссии и минимизации использования ГК и других иммунодепрессантов. РТМ (химерное моноклональное антитело к мембранному CD 20 антигену В-лимфоцитов) off-license используется для лечения в основном тяжелых пациентов СКВ, начиная с 2002 г. За последние 12 лет накоплен большой опыт применения РТМ у больных с критическим течением СКВ, поражением почек, ЦНС, генерализованным васкулитом, цитопеническим кризом. Несмотря на эффективность терапии РТМ, продемонстрированную в открытых испытаниях, два проведенных РКИ не подтвердили его эффективность по сравнению с плацебо у больных с волчаночным нефритом (LUNAR) и при СКВ без поражения почек (EXPLORER). В литературе мало данных о длительном наблюдении больных после проведения терапии РТМ. В нашем исследовании терапию РТМ получили 97 больных с рефрактерной к стандартной терапии ГК и ЦТ СКВ. Основными показаниями к применению был активный волчаночный нефрит, поражение центральной и периферической нервной системы, глубокая тромбоцитопения и распространенное поражение кожи и слизистых оболочек. Длительность наблюдения составила в среднем 18 (12-36) мес. В связи с отсутствием стандартизированного применения РТМ при СКВ, в нашем исследовании применялись различные терапевтические схемы. Наиболее часто использовали 4 еженедельные инфузии по 375 мг/м² РТМ или две инфузии РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 недели. Через 1 год после начала анти-В-клеточной терапии эффективность наблюдалась у 86,7% больных (полный ответ -50,6%, частичный ответ - 36,1%), обострение выявлено у 12% больных. Обострения чаще наблюдались на сроке наблюдения от 1 года до 2-х лет (у 21,6% больных). Нами было продемонстрировано достоверное снижение индекса активности SLEDAI2K уже через 1 месяц после окончания терапии РТМ. Снижение значения индекса SLEDAI2K также продолжалось в течение года и при длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 лет. Снижение активности заболевания сопровождалось уменьшением суточной дозы ГК. Одновременно со снижением активности СКВ, в частности купированием волчаночного нефрита, наблюдалось быстрое и стойкое уменьшение иммунологической активности. В нашем исследовании в течение одного года наблюдения отмечено статистически достоверное снижение концентраций антител к дсДНК, Sm, нуклеосомам, C1q компоненту комплемента, повышение уровней C3 и C4 компонентов комплемента (p<0,04). При длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 лет у

большинства больных не отмечалось рецидивов иммунологической активности. В 2010 г. после завершения клинических исследований FDA был зарегистрирован первый ГИБП для лечения СКВ. Это белимуаб (БЛМ) - полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), которые предотвращают взаимодействие pBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности, синтеза аутоантител. В настоящее время уже накоплен опыт применения БЛМ у больных СКВ в реальной клинической практике. Наиболее масштабное исследование эффективности БЛМ в реальной клинической практике провели Molta C и соавт., которые проанализировали результаты 6-и месячной терапии БЛМ у 501 пациента с СКВ. Большинство из них (68% и 67% соответственно) имели гипокомплементемию и повышенный уровень антител к ДНК, у 77% активность СКВ до назначения БЛМ была средней степени. Основными показаниями для назначения БЛМ были неэффективность предшествующей терапии, необходимость снижения дозы ГК, обострение заболевания. ГК получали 78% больных, антималярийные препараты-70% и ЦТ-61%. Через 6 месяцев от начала терапии 20% улучшение наблюдалось в 88% случаев, 50% - в 49% и 80% - в 11%. Отмечалось уменьшение/исчезновение таких клинических проявлений СКВ как артрит, кожные высыпания, утомляемость, отмечалось нарастание уровня фракций комплемента и снижение концентрации антител к ДНК. У 77% пациентов доза преднизолона была снижена в среднем на 11,5 мг\день, а у 9% преднизолон был полностью отменен. В ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой» накоплен опыт применения БЛМ у 16 больных СКВ. Основными показаниями для применения анти BlyS-терапии были: средняя и высокая активность, поражение суставов, кожи, серозных оболочек, слизистых оболочек, высокая иммунологическая активность и неадекватно высокая доза ГК. БЛМ назначался по 10 мг/кг веса тела ежемесячно. Через год от начала терапии активность СКВ по SLEDAI2K снизилась у всех пациентом, в 45% случаев отмечено снижение иммунологической активности и снижение дозы ГК. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологических аутореактивных В клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что БЛМ – перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Создание БЛМ ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применением ГИБП и созданием нового класса

лекарственных препаратов – ингибиторов VLyS, которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

Лекция профессора Б.С. Белова была посвящена **проблеме инфекций в ревматологии**.

Актуальность данной темы обусловлена повышенным риском (по сравнению с популяционным) развития коморбидных инфекций (КИ) вследствие как фонового ревматического заболевания, так и необходимости применения препаратов с иммуносупрессивным действием. Показано нарастание частоты КИ при лечении всеми ГИБП, зарегистрированными в России. Пневмония занимала первое место в структуре КИ во всех исследованиях. Подчеркнута значимость тщательного обследования больных перед назначением ГИБП, а также инструктажа пациента о немедленном обращении к врачу при появлении симптомов, вероятно обусловленных инфекцией (субфебрилитет, слабость, кашель, недомогание и т.п.). Проанализированы многочисленные литературные данные и подробно освещены рекомендации EULAR, посвященные вакцинации при ревматических заболеваниях. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции показана всем больным САРЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Иммунизацию указанными вакцинами целесообразно выполнять за 1 мес. до начала планируемой терапии ГИБП. Назначение живых вакцин противопоказано. Представлены результаты выполняемого в НИИР исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» у больных РА. В течение 1-летнего периода наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не наблюдали ни в одном случае. Титры антител к групповому пневмококковому антигену за период наблюдения были повышены более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем как в группе больных РА в целом, так и в подгруппах с различными схемами терапии. Хорошая переносимость вакцины отмечена у 68% больных, Поствакцинальные реакции (боль, припухлость и гиперемия кожи в месте инъекции вакцины), наблюдавшиеся в 32% случаев, были кратковременными, полностью обратимыми и не требовали применения противодействующих мер. Развития каких-либо аутоиммунных реакций или эпизодов обострения РА (контроль по динамике индекса DAS 28) не наблюдали. Наши результаты свидетельствуют о достаточной клинической эффективности, иммуногенности и хорошей переносимости указанной вакцины у больных РА. Несомненно, данное исследование

нуждается в продолжении с целью оценки отдаленных результатов вакцинации у больных РА.

К.м.н. С.Г. Пальшина в лекции **«Роль маркеров вирусных гепатитов в диагностике и лечении ревматических болезней»** представила данные, согласно которым серологические признаки перенесенного или текущего вирусного гепатита В (ВГВ) определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причем 350–400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), в то время как средняя распространенность людей, инфицированных вирусным гепатитом С (ВГС), во всем мире составляет около 2% - 170 млн. У 10-25% пациентов с ВГВ и ВГСС могут возникать внепеченочные проявления, у части же пациентов могут развиваться ревматические заболевания. Из всех генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) чаще всего реактивация ВГВ наблюдалась на ритуксимабе. Первые описания и наибольшее число публикаций об этом осложнении описано гематоонкологами. Реактивация ВГВ происходит у 50-60% носителей ВГВ (HBsAg+), проходящих полихимиотерапию с ритуксимабом или высокими дозами глюкокортикостероидов, у 50-96% после трансплантации солидных органов и у 6-20% имеющих только анти-НВс. Число летальных исходов вследствие реактивации ВГВ с развитием фульминантного гепатита и острой печеночной недостаточности достигает 20%. При проведении профилактического лечения ламивудином реактивация ВГВ возникала реже, чем у пациентов без лечения (22,9% vs 59,1%), еще реже при лечении энтекавиром (6,3% vs 39,3%). Реактивация ВГВ возникала наиболее часто у больных с ревматическими болезнями с HBsAg(+) на фоне лечения ритуксимабом, или циклофосфамидом или глюкокортикостероидами в высоких дозах. Так у 25-33% из них она протекала в виде активного гепатита и у 12% в виде фульминантного гепатита с развитием острой печеночной недостаточности. При этом фульминантный гепатит развивался лишь у пациентов, не получавших терапию аналогами нуклеозидов (ламивудином и другие). Реже реактивация ВГВ встречается у анти-НВс (+) пациентов. Рекомендации по применению других ГИБП, включая все ФНО-альфа блокаторы, а также абатацепт, анакинра, тоцилизумаб и устекинумаб, у пациентов с маркерами хронического/латентного ВГВ или у неактивных носителей это вируса, а также у перенесших ВГВ такие же как, как и для лечения ритуксимабом. В связи с высоким риском реактивации ВГВ у пациентов, получающих терапию ГИБП (в особенности, ритуксимаб), высокими дозами глюкокортикостероидов, Европейским обществом по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по

изучению заболеваний печени (AASLD) были разработаны рекомендации по профилактическому лечению противовирусными препаратами данной категории больных.

Рекомендации EASL (2012), AASLD (2009) по профилактике реактивации ВГВ у пациентов, которым планируется проведение полихимио- и иммуносупрессивной терапии:

1. Всем пациентам необходимо определение не только HBsAg, но и в обязательном порядке анти-HBc (уровень доказательности A1).
2. Настоятельно рекомендуется вакцинация против ВГВ - инфекции у серонегативных пациентов (A1)
3. У HBsAg-положительных пациентов, которым планируется химио- или иммуносупрессивная терапия, должен быть определен уровень ДНК ВГВ. Им показано превентивное назначение аналогами нуклеотидов/нуклеозидов (АН) во время такого лечения (независимо от уровня ДНК ВГВ) и в течение 12 мес. после его окончания (A1).
4. Оптимальный вариант превентивной терапии не разработан. Чаще всего применялся ламивудин, который может быть эффективным у пациентов с низким (< 2000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ при проведении короткого курса лечения (до 12 мес) (B1). Препаратом выбора может быть телбивудин. Терапию АН продолжать не менее 6 месяцев после окончания основного лечения.
5. Однако лицам с высоким уровнем ДНК ВГВ (> 2000 МЕ/мл), которым планируются длительные и повторные циклы иммуносупрессивной терапии (>12 мес.), рекомендуются АН с высокой противовирусной активностью и высоким порогом резистентности, т. е. энтекавир или тенофовир (C1) на длительное время (желательно не менее 6 мес. после окончания лечения).
6. Интерферонотерапия противопоказана.
7. У HBsAg-негативных пациентов с анти-HBc следует определить уровень ДНК ВГВ. В случае выявления ДНК ВГВ в сыворотке рекомендуется проводить лечение, как у HBsAg-положительных пациентов (C1).
8. HBsAg-негативным пациентам с анти-HBc и неопределяемым уровнем ДНК ВГВ (независимо от статуса анти-HBs), которые получают ритуксимаб, некоторые эксперты (не обязательно, но индивидуально) также рекомендуют профилактическое назначение ламивудина (C2).
9. Профилактическое назначение АН рекомендуется также пациентам с анти-HBc при трансплантации костного мозга или стволовых клеток (C2). Оптимальная продолжительность такой профилактики неизвестна.

См. схематический алгоритм диагностики ВГВ и необходимости профилактического лечения при назначении ГИБП у ревматических больных (табл.2)



Реактивация хронического ВГС у пациентов ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП (ФНО-альфа блокаторы и др.), встречается редко (единичные описания).

Профилактическая терапия не показана.

Пациентам с ревматическими заболеваниями и с активным хроническим ВГС рекомендовано противовирусное лечение без интерферонов (рекомендации EASL, 2014, по лечению хронического ВГС) комбинацией следующих препаратов: 1) софосбувир+рибавирин, 2) софосбувир+симепревир, 3) софосбувир+даклатасвир.

Представитель ЗАО «Биохиммак» к.б.н. Н.С. Рытикова выступила с лекцией «**Последние тенденции в использовании фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний ЖКТ**». Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующим течением. Актуальность изучения этой патологии определяется неуклонным ростом заболеваемости и «омоложением» ВЗК у детей. Несмотря на огромный прогресс медицинской науки, диагностика ВЗК по-прежнему остается трудной задачей. Решающую роль в постановке диагноза ЯК и БК играют различные инструментальные методы исследования: эндоскопия, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки, рентгеноконтрастное исследование кишечника. Однако они имеют ряд недостатков, особенно при применении у детей: радиационную нагрузку, необходимость введения контрастных веществ, наличие определенных противопоказаний. Кальпротектин кальций-зависимый белок, высоко

экспрессируемый в нейтрофилах и макрофагах. Он составляет 60% всех цитозольных белков нейтрофилов. Кальпротектин высвобождается из этих клеток во время их активации или гибели и вовлекается в активный воспалительный процесс. Биологическая функция кальпротектина - регуляция процессов воспаления (привлечение моноцитов), антимикробная активность (локальное ингибирование Zn-зависимых металлопротеиназ), антипролиферативная и антиопухолевого активностью (индукция апоптоза). Фекальный кальпротектин (фК) – неинвазивный маркер нейтрофильного интестинального воспаления. На сегодняшний день фК признан одним из лучших лабораторных маркеров дифференциальной диагностики ВЗК и синдрома раздраженной кишки (СРК). Пациенты с СРК не имеют высокой концентрации фК, в то время как пациенты с ВЗК имеют высокий уровень фК, коррелирующий с эндоскопической и гистологической оценкой активности заболевания. Определение фК полезно с целью исключения неинформативных эндоскопических исследований. По данным мета-анализа скрининга пациентов с предполагаемым ВЗК чувствительность для теста фК составляет 93% и специфичность 96%. Определение фК позволяет не только уточнить диагноз, но и провести мониторинг. фК у пациентов с ВЗК является отличным предиктором клинического рецидива болезни, что позволяет уменьшить количество инвазивных исследований при мониторинге болезни, вовремя адаптировать лечение и уменьшить, таким образом, тяжесть проявлений болезни при рецидиве. Для этой патологии чувствительность составила 83,3%, специфичность 100%. Оценка побочного действия лекарств, повреждающих слизистую кишечника, по уровню фК (например, НПВП). Интересно, что раньше повышенные значения фК у пациентов, получающих лечение НПВП, считались ложно-положительными, пока не было доказано, что некоторые НПВС действительно вызывают побочный эффект в виде энтеропатии. Исследование фК может быть использовано для подбора НПВС, не вызывающих рецидива скрытых форм ВЗК и хорошо переносимых пациентами. фК – новый маркер острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с вовлечением кишечника после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Уровень фК значительно выше в образцах стула у пациентов с острой и хронической РТПХ ЖКТ, что позволяет проводить диагностику РТПХ ЖКТ и коррекцию иммуносупрессивной терапии у пациентов после аллоТГСК. Международное руководство «СРК: глобальная перспектива» включило определение фК в диагностический каскад на Уровне 1. Согласно консенсусу по диагностике и лечению БК, принятому в 2012 году Европейской организацией по изучению БК и ЯЗ, а также рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по

лечению БК у взрослых (2012 г.) определение фК рекомендовано при исследовании кала при ВЗК. Таким образом, тест фК пригоден для скрининга популяции лиц с подозрением на ВЗК для дифференциальной диагностики с функциональными расстройствами со всеми преимуществами (неинвазивность, скорость получения результата, экономия средств и времени квалифицированного медицинского персонала). В связи с тем, что ИФА имеет некоторые ограничения: достаточно длителен и трудоемок, компания Buhlmann (Швейцария) создала экспресс-тест (РОСТ – point-of-care test) с использованием прибора QuantumBlueReader®, который длится всего 30 минут, включая экстракцию.



На закрытии школы академик РАН Е.Л. Насонов отметил ее высокий уровень, актуальность и важную практическую роль для обучения специалистов-ревматологов и врачей смежных специальностей высокотехнологичным методам иммунодиагностики и лечения ревматических заболеваний, подчеркнул необходимость проведения подобного рода школ в дальнейшем.

После окончания мероприятия его участникам были вручены сертификаты Программы непрерывного последипломного образования по специальности «Ревматология» по теме «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии».

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков