



# Концепция персонифицированной терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

*С 23 по 25 июня 2022 г. в Москве проходил II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление», организованный общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» при поддержке Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Российской академии наук и общероссийской общественной организации «Общество врачей России». В рамках состоявшихся пленарных сессий обсуждался широкий круг вопросов, в частности современная концепция аутоиммунитета и аутовоспаления в свете последних данных о специфике нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, роли иммунодефицитных и лимфопролиферативных нарушений, исходя из которой была сформулирована концепция персонифицированной терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, подходы к фармакотерапии интерстициального заболевания легких как наиболее частой коморбидной патологии при указанных состояниях.*

**Н**а церемонии открытия II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление», состоявшейся 23 июня 2022 г., д.м.н., профессор, академик РАН, председатель общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Евгений Львович НАСОНОВ отметил, что проведение научно-практических мероприятий с участием врачей разных специальностей позволяет решить многие текущие задачи в организации медицинской помощи пациентам с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. По словам академика РАН, директора Научно-исследовательского института трансляционной медицины, ректора Российского национального исследовательского медицинского университета

им. Н.И. Пирогова, д.б.н. Сергея Анатольевича ЛУКЪЯНОВА, аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания – это вызов современной медицине. Внедрение таргетных препаратов в клиническую практику позволяет значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с тяжелыми аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

Как отметил академик РАН, д.м.н., профессор, президент Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ, особенности и неоднородность механизмов развития, сложности диагностики и лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний требуют от врачей высокого уровня образования.

Первую пленарную сессию открыл академик Е.Л. Насонов докладом о проблемах классификации, диагностики и лечения аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

На сегодняшний день иммуновоспалительные заболевания приня-

то рассматривать как континуум аутовоспаления и аутоиммунитета, в основе которого лежат нарушения врожденного и приобретенного иммунного ответа.

К общим характеристикам иммуновоспалительных заболеваний относят носительство генетических локусов, определяющее чувствительность к факторам внешней и внутренней среды, дефекты иммунорегуляции, ведущие к неконтролируемому иммунному ответу, связанному с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления.

При иммуновоспалительных заболеваниях высок риск системных проявлений (увеит, склерит, васкулит, поражение кожи) и коморбидной патологии (поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, легких, остеопороз), ухудшающих прогноз.

В рамках аутовоспалительного и аутоиммунного континуума выделяют пять типов иммуновоспалительных заболеваний: моногенные и системные (полигенные) аутовоспалительные, аутовоспалительно-аутоиммунные, полигенные и моногенные аутоиммунные.



II Всероссийский конгресс с международным участием  
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

Новые подходы к классификации иммуновоспалительных заболеваний учитывают связь между типом заболевания и цитокиновым профилем пациента, а также результаты анализа генетического полиморфизма.

Спикер подчеркнул, что иммуновоспалительные заболевания представляют собой гетерогенные аутоиммунно-аутовоспалительные синдромы, характеризующиеся спектром фенотипов и эндотипов. Выделение эндотипов может иметь значение для оценки прогноза болезни, эффективности терапии, развития нежелательных лекарственных реакций. По словам академика Е.Л. Насонова, причинами недостаточной эффективности противовоспалительной терапии могут быть некорректная оценка эндотипа заболевания, эволюция эндотипа в процессе прогрессирования заболевания или иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов.

На сегодняшний день интерес представляет концепция тренированного иммунитета, которая объясняет адаптивные свойства иммунных клеток в рамках программы памяти врожденного иммунитета. «Так, не исключена связь между обязательной вакцинацией БЦЖ в нашей стране и относительно более благоприятным течением COVID-19 у привитых пациентов», – подчеркнул академик Е.Л. Насонов.

Не менее интересны данные о патофизиологическом значении гиперурикемии. Установлено, что мочевая кислота оказывает прооксидантный эффект, индуцирует провоспалительные сигналы, вызывает эпигенетическое перепрограммирование врожденных иммунных клеток и формирование тренировочного иммунитета.

Данные клинических исследований и реальной клинической практики указывают на то, что COVID-19 сопровождается развитием ряда нарушений, характерных для аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, поэтому интерес также вызывает исследование эффективности терапии COVID-19 противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами. При этом в качестве перспективной мишени рассматривается интерлейкин 1 (ИЛ-1).

Далее академик Е.Л. Насонов коснулся проблемы репозиционирования лекарственных препаратов. Целесообразность репозиционирования определяется высокой стоимостью и длительностью разработки новых препаратов.

«Дальнейшие исследования будут способствовать выявлению новых сигнальных путей и мишеней для репозиционирования лекарственных препаратов», – констатировал академик Е.Л. Насонов.

Продолжил пленарную сессию академик А.Г. Румянцев сообщени-

ем «Первичные иммунодефициты как модель аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний».

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (2022 г.) болезни иммунной системы выделены в отдельный раздел, в котором содержится широкий перечень первичных и приобретенных иммунодефицитов, системные аутоиммунные заболевания, аутовоспалительные заболевания, аллергические реакции, нарушения иммунной системы со стороны крови и др.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая группа заболеваний.

В 2017 г. в России был создан национальный регистр пациентов с ПИД из 84 регионов. Это лица с аутовоспалительными заболеваниями, иммунной дисрегуляцией, гуморальными, синдромальными, комбинированными иммунодефицитами, дефектами комплемента, фагоцитов, врожденного иммунитета, при этом 36% из них взрослые (ранее генетически детерминированные иммунодефициты относили исключительно к детским болезням). Согласно данным регистра, у 71% умерших на первом году жизни имел место тяжелый комбинированный иммунодефицит, 57% умерших в возрасте 5–10 лет – синдромальные ПИД, 40% умерших в возрасте старше 18 лет – гуморальные ПИД. Спикер подчеркнул, что в настоящее время при ПИД активно применяются иммуноглобулины для внутривенного введения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в силу высокой эффективности. Так, в 2021 г. в России было проведено 930 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей.

К механизмам аутоиммунитета при ПИД относят нарушение центральной толерантности (аутоиммунный полиэндокринный синдром), периферической толерантности, снижение числа и нарушение функции Т-регуляторных клеток, дефект ранних фракций

В 2017 г. в России был создан национальный регистр пациентов с ПИД из 84 регионов. Это лица с аутовоспалительными заболеваниями, иммунной дисрегуляцией, гуморальными, синдромальными, комбинированными иммунодефицитами, дефектами комплемента, фагоцитов, врожденного иммунитета, при этом 36% из них взрослые (ранее генетически детерминированные иммунодефициты относили исключительно к детским болезням). Согласно данным регистра, у 71% умерших на первом году жизни имел место тяжелый комбинированный иммунодефицит, 57% умерших в возрасте 5–10 лет – синдромальные ПИД, 40% умерших в возрасте старше 18 лет – гуморальные ПИД



комплемента, постоянную активацию врожденного иммунитета за счет частых инфекций (хроническая гранулематозная болезнь), постоянную активацию врожденного иммунитета (аутовоспалительные синдромы).

«На сегодняшний день существует континуум иммуновоспалительных расстройств, требующий генетической расшифровки для дальнейшего назначения персонализированной таргетной терапии», – отметил академик А.Г. Румянцев.

Далее спикер представил и прокомментировал ряд клинических примеров ведения пациентов детского возраста с ПИД, в частности с семейной средиземноморской лихорадкой, криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, TRAPS-синдромом. Завершая выступление, академик А.Г. Румянцев подчеркнул необходимость своевременного выявления ПИД у пациентов с аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Ведение пациентов с ПИД должно включать использование специальных методов лечения (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток), наблюдение в целях выявления других жизнеугрожающих симптомов, семейное консультирование. В отсутствие морфологического молекулярно-генетического критерия заболевания у пациента с ревматическим заболеванием следует провести анализ генетической панели, а при выявлении генетического дефекта – назначить соответствующую таргетную терапию.

Доклад академика РАН, профессора, д.м.н., заместителя директора Научно-исследовательского института пульмонологии РАН Сергея Николаевича АВДЕЕВА был посвящен диагностике и лечению интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фибротическим фенотипом.

Интерстициальные заболевания легких (диффузное паренхиматозное заболевание легких) – группа гетерогенных заболеваний ди-

стальных отделов дыхательных путей, альвеол и интерстиция, характеризующихся диффузными двусторонними Rh-изменениями, рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания, развитием одышки и кашля.

Ключевую роль в развитии интерстициальных заболеваний играет фиброз – универсальный механизм повреждения органов и тканей.

Интерстициальные заболевания легких признаны наиболее частой коморбидной патологией при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

В группу интерстициальных заболеваний легких входит порядка 200 нозологических единиц.

Наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких является идиопатический легочный фиброз. Как правило, патология развивается у пациентов пожилого возраста и характеризуется медленно прогрессирующей одышкой при физической нагрузке, снижением массы тела, слабостью. При проведении компьютерной томографии (КТ) легких выявляется двусторонняя инспираторная крепитация.

Заболевание неуклонно прогрессирует и ассоциируется с высокой смертностью.

У пациентов с системными воспалительными заболеваниями часто выявляют состояния с сопутствующим прогрессирующим фиброзом, в частности неспецифическую интерстициальную пневмонию, организующую пневмонию, саркоидоз легких.

По словам академика С.Н. Авдеева, только недавно началась разработка современных критериев прогрессирования интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фибротическим фенотипом. Объективных критериев, доступных в клинической практике, не так много. К физиологическим признакам прогрессирования заболевания относят абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких

более 5% и диффузионной способности легких для монооксида углерода более 10% от прогнозируемого в течение одного года наблюдения. К критериям прогрессирования фиброза также относят клиническое ухудшение состояния пациента, КТ-картины.

«Существенная доля пациентов с аутоиммунными состояниями, сопровождающимися поражениями легких, имеют фенотип прогрессирующего легочного фиброза. Выявление данного фенотипа является приоритетной задачей, поскольку прогрессирующий легочный фиброз связан с плохим прогнозом», – прокомментировал академик С.Н. Авдеев.

Далее спикер рассказал об алгоритме диагностики и терапии пациентов с хроническим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких с прогрессирующим фенотипом.

Поиск эффективных методов лечения на начальной стадии фибротических изменений при интерстициальных заболеваниях легких продолжается. В лечении прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких традиционно используют глюкокортикоиды, иммуносупрессанты и антифибринолитики. Больным интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим легочным фиброзом антифибротическая терапия (нинтеданиб, пирфенидон) может быть рекомендована в сочетании с противовоспалительной и иммуносупрессивной.

В заключение академик С.Н. Авдеев признал, что улучшению диагностики и лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, протекающих с прогрессирующим легочным фиброзом, будет способствовать четкое соблюдение алгоритмов терапии, а также мультидисциплинарное взаимодействие специалистов в области пульмонологии, ревматологии и лучевой диагностики.

В заключительном докладе первой сессии академик РАН, профессор,



II Всероссийский конгресс с международным участием  
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

На сегодняшний день среди возможных общих патогенетических механизмов лимфом и аутоиммунных заболеваний выделяют генетическую предрасположенность (генотип, полиморфизмы цитокинов и др.), а также целый ряд факторов окружающей среды, таких как инфекционные агенты, прием ряда препаратов, проведение клеточной терапии и т.д.

Высокая активность иммуновоспалительного заболевания может способствовать мутации и формированию лимфопролиферативного заболевания. И наоборот, продукция аутореактивных антител клетками лимфомы способна приводить к развитию аутоиммунного заболевания

д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, главный терапевт комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и главный ревматолог Северо-Западного федерального округа, главный ревматолог Санкт-Петербурга Вадим Иванович МАЗУРОВ рассказал о закономерностях нарушения иммунорегуляции при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, акцентировав внимание на проблеме ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, нередко сопряженное с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе с неходжкинской лимфомой.

В патогенезе ревматоидного артрита ключевая роль принадлежит активации клеток иммунной системы, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Установлено, что определенная группа цитокинов играет иницирующую роль при развитии как аутоиммунных, аутовоспалительных, так и лимфопролиферативных заболеваний.

К хроническим лимфопролиферативным заболеваниям относят лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина), неходжкинскую лимфому, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, иммуносекретирующие опухоли.

С группой злокачественных неходжкинских лимфом ассоциируется более тяжелое течение аутоиммунных заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита.

На сегодняшний день среди возможных общих патогенетических механизмов лимфом и аутоиммунных заболеваний выделяют генетическую предрасположенность (генотип, полиморфизмы цитокинов и др.), а также целый ряд факторов окружающей среды, таких как инфекционные агенты, прием ряда препаратов, проведение клеточной терапии и т.д.

Высокая активность иммуновоспалительного заболевания может способствовать мутации и формированию лимфопролиферативного заболевания. И наоборот, продукция аутореактивных антител клетками лимфомы способна приводить к развитию аутоиммунного заболевания.

В патогенезе как аутоиммунных ревматических заболеваний, так и лимфопролиферативных заболеваний доказана роль ИЛ-6. Данный цитокин участвует в пролиферации и дифференцировке Т-хелперов 17, которые играют решающую роль в формировании аутоиммунного тканевого повреждения. Дисбаланс между Т-хелперами 17 и Т-регуляторными клетками приводит к нарушению иммунологической толерантности и развитию

аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. При цитокиновой дисрегуляции создаются условия для формирования аутоиммунизации, хронического воспаления и онкопатологии.

Академик В.И. Мазуров обозначил возможные причины развития злокачественных лимфом при аутоиммунных ревматических заболеваниях: длительный иммуновоспалительный процесс, нарушение регуляции цитокинов, нарушение в системе комплемента, дисбаланс между Т-хелперами 1 и 2, иммуносупрессивная терапия и пролиферация Т-хелперов 17.

Антигенная стимуляция и хроническое воспаление, свойственные для аутоиммунных ревматических заболеваний, подвергают лимфоидную клетку высокому риску генетических событий и формированию клональной экспансии, что способствует развитию злокачественных лимфом.

«Прогноз пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями прежде всего зависит от проведения комплексной терапии, в том числе лимфопролиферативного заболевания», – подчеркнул академик В.И. Мазуров. Интенсификация лечения ревматоидного артрита с высокой степенью активности и продвинутыми рентгенологическими стадиями может включать комбинацию цитостатиков, способных подавлять иммуновоспалительный процесс. Далее спикер привел клинический пример пациентки с ревматоидным артритом и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. После проведения химиотерапии в режиме R-CHOP у больной более года наблюдается ремиссия не только лимфомы, но и ревматоидного артрита.

Подводя итог, академик В.И. Мазуров подчеркнул важность взаимодействия между ревматологами и гематологами для решения вопроса о выборе стратегии ведения пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. 🌟