

И.Ю. Головач<sup>1</sup>  
Е.Д. Егудина<sup>2</sup>  
С.Х. Тер-Вартаньян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая  
больница «Феофания»  
Государственного  
управления делами, Киев

<sup>2</sup>Клиника современной  
ревматологии, Киев

## НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 2017–2019 гг.

### Ключевые слова:

нейропсихиатрическая  
системная красная волчанка,  
патогенез, биомаркеры,  
нейровизуализация,  
ингибиторы  
ангиотензинпревращающего  
фермента, активация  
микрोगлии, лечение.

Нейропсихиатрическая системная красная волчанка (НПСКВ) характеризуется поражением как центральной, так и периферической нервной системы, и является второй по значимости причиной смертности и заболеваемости у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) после люпус-нефрита. Диагностика и лечение НПСКВ остается сложной задачей, так как патогенез этого состояния до конца не изучен. **Цель исследования:** изучить и обобщить данные по современным достижениям в методах диагностики, патогенетических медиаторах и потенциальных методах лечения НПСКВ. **Материалы и методы.** В данной работе представлен обзор литературы, посвященной диагностике, патогенезу и лечению НПСКВ, исходя из проведенного поиска англоязычных статей в базах Medline и PubMed, опубликованных с января 2017 по июнь 2019 г. **Результаты и обсуждения.** Инструменты скрининга нейродегенеративных заболеваний оказались чувствительными и специфичными для оценки когнитивной дисфункции при НПСКВ. Нейровизуализация может быть использована для диагностики пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля здоровых людей, но необходимо провести дальнейшие исследования для дифференциации СКВ с и без психоневрологических проявлений. Повышенные уровни определенных молекул в спинномозговой жидкости и/или сыворотке крови, а также наличие определенных аутоантител, были идентифицированы в качестве потенциальных биомаркеров НПСКВ. Среди них анти-NR2 и антирибосомальные Р-аутоантитела, липокалин 2 и остеоопонтин, эти маркеры имеют не только патогенетическое, но и диагностическое значение. Исследования показывают, что не всегда повреждения гематоэнцефалического барьера играют роль в развитии НПСКВ, как считалось ранее. Появились новые доказательства уменьшения выраженности заболевания после модуляции микрोगлии, предполагая прямое повреждение центральной нервной системы как ведущий механизм в патогенезе НПСКВ. **Выводы.** НПСКВ включает различные симптомы, которые влияют на качество жизни и прогноз пациента. В последнее время достигнуты успехи в улучшении диагностики НПСКВ, а также в понимании патогенеза. Представлены новые варианты таргетной терапии, основанные на более четком понимании патогенеза НПСКВ, которые улучшают течение НПСКВ на моделях мышей. Необходима дальнейшая оценка этих методов лечения у пациентов с НПСКВ, а также потенциальное использование нейровизуализации для дифференциации пациентов с СКВ с или без психоневрологических проявлений.

### ВВЕДЕНИЕ

Нейропсихиатрическая системная красная волчанка (НПСКВ) характеризуется поражением как центральной, так и периферической нервной системы, и является второй по значимости причиной смертности и заболеваемости у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) после люпус-не-

фрита [35]. Поражения головного мозга при НПСКВ могут проявляться как очаговый или диффузный неврологический дефицит. Очаговое поражение чаще обусловлено тромбоэмболическими событиями, преимущественно у позитивных по антифосфолипидным антителам пациентов. Однако патогенез, диагностика и лечение неочаговой или диффуз-

ной НПСКВ (например аффективные расстройства и когнитивные нарушения) являются сложными и недостаточно изученными. В этом обзоре литературы мы остановились на последних данных, касающихся диффузной НПСКВ.

### ДИАГНОЗ

Диагноз НПСКВ часто является сложной задачей, поскольку врачи должны исключить альтернативные причины, такие как инфекции и опухоли, прежде чем установить окончательный диагноз. Важность своевременной диагностики по-прежнему широко обсуждается, поскольку НПСКВ — это, в первую очередь, диагноз исключения, однако своевременное его установление имеет первостепенное значение для решения вопроса о ведении пациента и прогнозирования заболевания.

В современной клинической практике многие клиницисты используют общепринятую номенклатуру Американского колледжа ревматологов (ACR) для классификации синдромов, характерных для НПСКВ. Тем не менее, эта номенклатура в последнее время была оспорена новыми диагностическими моделями. А. Bortoluzzi и соавторы (2019) [7] предложили алгоритм диагностики, который обеспечивает оценку вероятности НПСКВ в диапазоне от 0 до 10. Этот алгоритм учитывает 4 критерия, 3 из которых были аналогичны тем, которые используются в рекомендациях ACR. Они включают временную связь психоневрологических событий с диагнозом СКВ, диагностику отягощающих факторов, наличие малых или больших психоневрологических проявлений и наличие факторов риска СКВ, предложенных Европейской противоревматической лигой (EULAR) (активность СКВ и антифосфолипидные антитела). На основании полученной балльной оценки вероятности пациенты распределяются на три группы: <3 — не нейропсихиатрические события, 3–6 — неопределенные события и >6 — психоневрологические события, ассоциированные с СКВ. Альтернативная модель была предложена С. Magro-Checa и соавторами (2017) [22] с использованием ряда нейропсихологических, лабораторных и рентгенологических исследований, проводимых междисциплинарной командой ревматолога, невролога, психиатра и сосудистого хирурга. В этой модели подтверждение СКВ-ассоциированных психоневрологических событий зависит от динамической оценки симптомов, поскольку 13,8% нейропсихиатрических событий были первоначально неправильно классифицированы. Оба исследования [7, 22] пришли к выводу, что СКВ-ассоциированные, малые и большие психоневрологические проявления трудно констатировать в их диагностических моделях, и отметили сохраняющиеся проблемы в разработке моделей диагностики НПСКВ.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НПСКВ

Оценка связи психоневрологических проявлений у пациентов непосредственно с СКВ часто представляет проблему для клиницистов, поскольку

ку симптомы могут быть неспецифичными (такими как головная боль и «затуманенное сознание» или умеренная когнитивная дисфункция), а объективные гистологические, лабораторные или визуализационные методы исследования редко подтверждают диагноз. Многие психоневрологические проявления, выявленные у пациентов с СКВ, с высокой частотой могут отмечать в общей популяции, например, головная боль, головокружение, бессонница, тревожность и др. Кроме того, факторы риска для возникновения такой клинической симптоматики ассоциированы с состояниями, которые часто коморбидны с СКВ, — цереброваскулярные заболевания у пациентов с гипертензией, сахарным диабетом или гиперлипидемией.

Некоторые проявления НПСКВ, в первую очередь аффективные, могут быть объяснены либо эмоциональным бременем хронического заболевания, либо побочными эффектами широко используемой при СКВ иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикоидами (ГК). Как правило, многие СКВ-ассоциированные психоневрологические события происходят в начале заболевания или в течение первых 1–2 лет после установления диагноза. Точно также психоневрологические симптомы, отмечаемые на момент установления диагноза или обострения СКВ и являющиеся первичным проявлением СКВ (то есть непосредственно вызванным заболеванием, а не вторичными причинами), могут возникать независимо от явной активности СКВ, что также усложняет диагностический процесс.

Клинические проявления НПСКВ включают множество неврологических и психиатрических признаков и симптомов, которые часто трудно отличить от событий, не связанных с СКВ. Поражения ЦНС при СКВ варьируют от когнитивной дисфункции, которая отмечается у 50% пациентов с СКВ (даже у пациентов с легкими заболеваниями и без явных проявлений НПСКВ), до острых состояний спутанности сознания, психоза, судорог и инсульта. В 1999 г. специальный комитет Американской коллегии ревматологов (ACR) опубликовал консенсусное заявление, в котором были определены 19 нейропсихиатрических синдромов, которые могут возникнуть у пациентов с СКВ [1]. Из них 12 синдромов были связаны с ЦНС и 7 синдромов были обусловлены поражением периферической нервной системы. Далее они были классифицированы на диффузные психиатрические или нейропсихологические синдромы и очаговые неврологические синдромы (таблица).

В 2019 г. в новых классификационных критериях СКВ к проявлениям НПСКВ отнесли делирий, характеризующийся изменением сознания или уровня возбуждения со сниженной способностью к сосредоточению, развитием симптомов в течение нескольких часов до <2 дней, колебаниями симптомов в течение дня и острым/подострым изменением в познании (например дефицит памяти или дезориентация); изменения в поведении и настроении (например беспокойство, изменение цикла сна/бодрствования); психоз, характеризую-

щийся бредом и/или галлюцинациями и отсутствием делирия; и приступы первичных генерализованных судорог или частичный/очаговый судорожный припадок [2].

Таблиця

**Синдромы поражения центральной и периферической нервной системы, характерные для НПСКВ, согласно ACR 1999 [1]**

Центральная нервная система	Периферическая нервная система
1. Головная боль	1. Мононейропатия
2. Судорожные расстройства	2. Полинейропатия
3. Цереброваскулярная болезнь	3. Черепная нейропатия
4. Демиелинизирующий синдром	4. Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (синдром Гийена – Барре)
5. Миелопатия	5. Плексопатия
6. Нарушения движения	6. Автономное расстройство
7. Асептический менингит	7. Миастения гравис
8. Когнитивная дисфункция	
9. Нарушение настроения	
10. Тревожное расстройство	
11. Психоз	
12. Острое спутанное состояние	

## ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НПСКВ

В настоящее время используются комбинации появляющихся скрининговых шкал, биомаркеров и методов визуализации для улучшения диагностики НПСКВ.

### Скрининговые шкалы

Существует несколько скрининговых шкал, разработанных для нейродегенеративных состояний, которые можно использовать для оценки когнитивной дисфункции, тревоги и депрессии у пациентов с СКВ. N.E. Chalhoub и соавторы (2019) [9] сравнили Монреальскую шкалу — опросник для оценки когнитивных функций (MoCA) — односторонний скрининг-тест из 30 пунктов, основанный на характеристиках, с методом автоматизированной нейропсихологической оценки (ANAM) — компьютеризированный тест для оценки когнитивных нарушений у пациентов с СКВ [16].

MoCA был чувствительным и умеренно специфичным тестом для оценки когнитивных дисфункций (0,83–0,94 и 0,27–0,46 соответственно) у пациентов с НПСКВ по сравнению с группой контроля или у пациентов с ревматоидным артритом. Кроме того, MoCA позволяет оценивать домены когнитивных функций, включенные в тест ANAM. 6 из 10 вопросов MoCA значительно коррелировали с общим показателем пропускной способности ANAM, суммарным показателем, полученным из каждого подтеста ANAM. Для сравнения, IQCODE (Информационный опросник по снижению когнитивной функции у пожилых людей), анкета, заполняемая близким членом семьи («информатором»), не работала так же хорошо, как анкета MoCA.

Авторы объясняют этот результат неточностью «информаторов» в сообщении о наблюдаемых изменениях в нейрокогнитивной дисфункции пациента. Таким образом, MoCA может быть эффективным инструментом скрининга для пациентов с НПСКВ

и более практичным в использовании по сравнению с ANAM и IQCODE благодаря своей простоте, доступности, высокой чувствительности и умеренной специфичности.

Чтобы оценить тревогу и депрессию, A. Kwan и соавторы (2019) [16] использовали опросники Центра эпидемиологических исследований — Шкала депрессии (CES-D), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Опросник тревожности Бека (BAI). Цели состояли в том, чтобы оценить распространенность тревожности и депрессии у пациентов с СКВ, достоверность повторного тестирования этих опросников и изучить их диагностическую точность. Авторы пришли к выводу, что эти опросники показали в 2–4 раза более высокие показатели депрессии по сравнению с Кратким международным нейропсихиатрическим опросником (MINI), который в настоящий момент считается золотым стандартом. Анкета CES-D и анкета HADS для тревожности были лучшими инструментами для скрининга депрессии и тревоги соответственно. Обе анкеты продемонстрировали потенциал для использования в качестве инструментов скрининга для НПСКВ.

### Биомаркеры

Серологические тесты в настоящее время не являются достаточно точными для диагностики НПСКВ и/или оценки тяжести заболевания. Изучаются молекулы, циркулирующие в крови и/или спинномозговой жидкости (СМЖ), которые могут отражать нейровоспаление и указывать на нейропсихиатрическое заболевание у пациентов с СКВ. Липокалин 2 (LCN2), транспортер железа, важный для врожденного иммунитета, и остеопонтин (OPN), секретируемый гликопротеин, который, как считается, ингибирует апоптоз В-клеток, были повышены в СМЖ пациентов с НПСКВ по сравнению с пациентами без НПСКВ. Повышение уровня LCN2 было выявлено у двух разных этнических групп [25], а концентрация OPN снизилась после лечения [14]. Специфическую роль этих двух белков в патогенезе НПСКВ еще предстоит определить, но их корреляция с активностью и клиническими симптомами заболевания может иметь многообещающее будущее.

Поскольку повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) обычно связано с развитием НПСКВ, молекулы, уровни которых могут отражать нарушение целостности ГЭБ, могут быть важными индикаторами заболевания. У пациентов с НПСКВ уровни альбумина, гаптоглобина и микроглобулина  $\beta_2$  в СМЖ, а также соотношение макроглобулина  $\alpha_2$  в СМЖ/сыворотке крови были значительно повышены [31].

СМЖ, с одной стороны, достовернее отражает процессы, происходящие в центральной нервной системе (ЦНС), чем сыворотка, но, с другой — требует инвазивного вмешательства для получения исследовательского материала. Следовательно, сыворотка крови может быть более подходящей биологической жидкостью для мониторинга и оценки процесса в динамике по мере необходимости.

S100B — кальцийсвязывающий белок, который в основном вырабатывается астроцитами и, следовательно, при определении в сыворотке крови указывает на проницаемость ГЭБ. S100B был значительно повышен в сыворотке крови пациентов с СКВ и в большей степени — у пациентов с НПСКВ [28]. Более того, сывороточный S100B и периферическая нейропатия были тесно связаны, что предполагает возможность использования S100B в качестве биомаркера развития этого патологического процесса.

Другим потенциальным биомаркером является нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — молекула, важная для памяти и обучения, которая преимущественно продуцируется в ЦНС. Сывороточный BDNF может быть индикатором повреждения ГЭБ. Отмечалось снижение уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами в стадии ремиссии, но не со здоровыми группы контролями [28]. Интересно, что мононуклеары периферической крови пациентов с НПСКВ также снижали уровни BDNF по сравнению со здоровыми группы контроля, и эти уровни были связаны с уменьшением объемов таламуса, хвостатого ядра и дорсолатерального отдела стриатума [13].

#### Аутоантитела

Аутоантитела, которые являются отличительным признаком СКВ, также могут быть полезными в качестве биомаркеров НПСКВ. Многие аутоантитела предположительно ассоциированы с развитием НПСКВ, но точные связующие патогенетические механизмы предстоит еще подтвердить. Анти-NR2-антитела (которые распознают субъединицу N-метил D-аспаратного рецептора (NMDAR), необходимого для синаптической пластичности и памяти в головном мозге) и антирибосомальные Р-антитела (которые распознают рибосомные белки) изучались в последние годы, поскольку именно эти аутоантитела обладают нейротоксичными свойствами при прохождении через ГЭБ.

M.B. Lauvsnes и соавторы (2018) [17] сообщили, что анти-NR2-антитела в СМЖ были связаны с нарушением двигательных функций и зрительно-пространственной ориентации у пациентов с СКВ, тогда как J. Nestor и соавторы (2018) [27] установили, что анти-NR2 вместе с анти-NMDAR-антителами были связаны с нарушением пространственной памяти как у мышей, так и у больных СКВ.

В другом исследовании J-Y. Wang и соавторы (2019) [40] использовали первичные эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга для получения доказательств того, что анти-NR2 при НПСКВ могут повредить ГЭБ и проникнуть в головной мозг. Тем не менее, сывороточные уровни анти-NR2 у пациентов с СКВ не демонстрируют значимой связи с общим показателем ANAM, с повышенными уровнями S100B или анти-S100B (которые указывают на нарушение ГЭБ). Кроме того, исключая причинно-следственную связь антифосфолипидных антител с ишемическими изменениями головного мозга, СКВ-ассоциированные

аутоантитела не были ассоциированы с воспалительноподобными изменениями на МРТ в недавнем исследовании C. Magro-Chesa и соавторов (2019) [22]. Следовательно, поскольку корреляция неврологического дефицита более выражена с концентрацией аутоантител в СМЖ, чем в сыворотке крови, анти-NR2-антитела, продуцируемые интракратально, могут быть именно теми биомаркерами, которые наиболее вероятно вовлечены в патогенез НПСКВ.

Сывороточные антирибосомальные Р-антитела устойчиво коррелируют с худшим прогнозом для пациентов с диффузной формой НПСКВ [4]. N. Gaburo и соавторы (2017) [10] продемонстрировали, что инъекции этих антител, выделенных из сыворотки крови пациентов, в желудочек крыс было достаточно для выявления изменений на электроэнцефалографии и длительной неподвижности по сравнению с инъекциями IgG контрольной группы. Более того, структурный анализ показывает, что антирибосомальные Р- и анти-Sm-антитела имеют общие клонотипические детерминанты и, следовательно, общее В-клеточное клональное происхождение, которое может играть патогенетическую роль в развитии НПСКВ [3].

У пациентов с СКВ и острым спутанным состоянием сывороточные уровни анти-Sm были значительно повышены при одновременном повышении концентрации этих антител в СМЖ, даже при отсутствии анти-NR2 и антирибосомальных Р-антител, что может указывать на роль анти-Sm в нарушении проницаемости ГЭБ [11]. Несколько недавних исследований выявили новые аутоантитела, которые могут быть ассоциированы с НПСКВ. Аутоантитела против нейрональных регуляторных цитоплазматических РНК головного мозга препятствуют локализации эндогенной РНК BC1 в синапто-дендритных доменах, вызывая тем самым фенотипические нарушения, включая эпилептогенные реакции и когнитивную дисфункцию при проникновении в ЦНС [26].

Анти-GAPDH (анти-глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа антитела) были значительно повышены в сыворотке крови пациентов с СКВ, особенно с НПСКВ, и связаны с тяжестью заболевания [39]. Было установлено, что анти-UCH-L1 антитела, которые идентифицируют убиквитин карбокси-терминальную гидролазу L1, деубиквитинизирующий фермент в СМЖ, являются высокоспецифичными для тяжелой НПСКВ и позитивно коррелируют с вовлечением органов и уровнем антител в сыворотке крови [17, 19]. Антисупрабазиновые антитела, направленные против молекул, о которых известно, что они содержатся в дифференцирующихся кератиноцитах, также могут быть важны, так как иммунные комплексы супрабина были выявлены в СМЖ пациентов с НПСКВ, а астроциты, подвергшиеся воздействию антисупрабазиновых антител, значительно изменили свои пути старения и аутофагии [12].

**Візуалізація**

В настоящее время МРТ является радиологическим золотым стандартом, используемым при оценке степени психоневрологических проявлений пациентов с СКВ. Однако приблизительно у 50% пациентов с НПСКВ не выявляют каких-либо изменений с использованием разрешения современных сканеров. Новые передовые методы и программное обеспечение могут иметь более высокую чувствительность для выявления изменений в головном мозге пациентов с НПСКВ.

N. Sarbu и соавторы (2018) [34] изучали использование передовых методов МРТ, включая воксель-базированную морфометрию (VBM); FreeSurfer — набор инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур головного мозга, который позволяет сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество, вычислять такие параметры, как толщина и глубина извилин; диффузионно-тензорную томографию (DTI) и МРТ волюметрию белого вещества. Эти методы могут отображать микроструктуру головного мозга с помощью фракционной анизотропии и средней диффузии (DTI), указывать на различия в анатомии головного мозга (атрофия/экспансия ткани (VBM) или плотность коры (FreeSurfer)) и идентифицировать любые гиперчувствительные нарушения белого вещества головного мозга.

В когорте из 28 пациентов с НПСКВ, 22 пациентов с СКВ без НПСКВ и 20 здоровых пациентов группы контроля, у пациентов с НПСКВ была выражена атрофия головного мозга, отмечалось уменьшение белого вещества в левой фронтальной сублобулярной зоне, увеличение диффузии воды в обеих височных долях и снижение фракционной анизотропии в правой лобной доле. Результаты DTI (увеличение средней диффузии и снижение фракционной анизотропии) и уменьшение объема головного мозга коррелировали с активностью и тяжестью заболевания.

P. C. Roldan и соавторы (2018) [33] оценивали, коррелирует ли формальная нейрокогнитивная оценка с количественным повреждением головного мозга (количество гиперинтенсивных сигналов в режиме с подавлением сигнала свободной воды) и, если это так, то выявить пациентов с НПСКВ, которым требуется дополнительные дообследования. Нейрокогнитивное тестирование во всех доменах (внимание, двигательная функция, способность к целенаправленной деятельности и память) и скорость оседания эритроцитов были независимо связаны с объемом поражения всего головного мозга. Таким образом, эти диагностические инструменты могут быть использованы для выявления пациентов с функционально значимыми поражениями головного мозга, которым может быть полезна дальнейшая более детальная оценка изображений.

В нескольких недавних исследованиях МРТ и DTI продемонстрировали связь поражений белого вещества с активностью СКВ и значимо отличались у здоровых пациентов группы контроля и пациентов

с СКВ [8, 20, 30, 36]. Эти методы визуализации, однако, не могли достоверно дифференцировать пациентов с СКВ с или без НПСКВ. S. Liu и соавторы (2018) [20] обследовали пациентов с СКВ без диагностированной НПСКВ и выявили связь между объемом белого вещества и когнитивными нарушениями. Этот результат предполагает, что структурная атрофия головного мозга может превосходить и впоследствии обуславливать неврологические проявления, что было бы полезно для их раннего выявления.

V. Cannerfelt и соавторы (2018) [8] также установили, что объем белого вещества коррелирует с вербальной памятью, но не может дифференцировать пациентов с НПСКВ от пациентов с СКВ без НПСКВ. Таким образом, это исследование предполагает, что повреждения белого вещества могут не вносить специфический вклад в диагностику НПСКВ, а скорее отражать общую активность заболевания.

Как полагают, ГЭБ является местом входа системных эффекторов, которые вызывают воспаление и повреждение, приводящие к развитию психоневрологических симптомов. M. MacKay и соавторы (2019) [21] обследовали пациентов с СКВ на наличие признаков нарушения барьера и когнитивной дисфункции, используя DTI и ПЭТ-сканирование с применением фтордезоксиглюкозы (FDG-PET). В этом исследовании регионарный гиперметаболизм был связан со снижением микроструктурной целостности и когнитивных функций и был постоянным в течение 15 мес. В исследовании E. Plogan и соавторов (2019) [32] гиперметаболизм покоя в передней части дорсального стриатума/каудальной и лобной коры, оцененный с помощью FDG-PET, был связан с успешным выполнением задачи пространственной навигации (ЗПН) у пациентов с СКВ, тогда как высокие титры анти-NMDAR-антител в сыворотке крови были связаны с неспособностью завершить эти задачи. Несмотря на необходимость дальнейшей проверки, авторы предположили, что гиперметаболизм в покое может быть компенсаторным механизмом рекрутирования нервной системы, облегчающим выполнение ЗПН.

Еще одно исследование измерения показателей целостности ГЭБ не выявило каких-либо связей между уровнями TWEAK (TNF-подобный слабый индуктор апоптоза; член семейства TNF, который может стимулировать выработку провоспалительных цитокинов и вызывать гибель клеток) с психоневрологическими проявлениями. Уровни TWEAK были выше в СМЖ, чем в сыворотке крови, что подразумевает интратекальную продукцию и, следовательно, нарушение ГЭБ как результат, а не как причину [17].

Два отдельных исследования оценивали нейронные сети у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Изменения в микроструктуре белого вещества коррелировали с длительностью заболевания, утомляемостью у пациентов с СКВ [29], с длительностью заболевания, повреждением и объемом гиперчувствительности белого вещества [41]. Оба исследо-

вания подтверждают необходимость дальнейшего изучения, чтобы определить, могут ли изменения в мозговых сетях обуславливать заболевание.

### Клеточные медиаторы

К развитию НПСКВ помимо аутоантител и структурных изменений могут приводить и изменения в резидентных клетках головного мозга. Микроглия, резидентные макрофаги головного мозга играют существенную роль в сокращении избыточных синапсов в нейронной сети. Эти клетки широко изучаются при неврологических нарушениях. BV2-клетки, клетки микроглии мышей, показали повышенную активацию после введения фактора некроза опухоли (ФНО) с повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-6 [15]. Лечение СКВ-предрасположенных мышей MRL/lpr модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), который снижает секрецию провоспалительных цитокинов микроглией, значительно улучшало пространственную память и депрессивно-подобное поведение, а также уменьшало инфильтрацию макрофагами белого вещества головного мозга [24].

Сходным образом истощение микроглии ингибитором CSF1R приводило к сохранению целостности нейронов у модели мышей, иммунизированных пептидом NMDAR, по сравнению с неиммунизированной группой контроля [27]. Модель СКВ 564lgi мышей показала стимуляцию микроглии и нейронов интерфероном I типа [6]. Недавнее исследование также продемонстрировало доказательства повышенной передачи сигналов интерфероном I типа в посмертных срезах головного мозга пациентов с СКВ. Прямая инъекция сыворотки пациента с СКВ в желудочек мышей стимулировала активацию микроглии в коре головного мозга и гиппокампе с повышением уровня провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [42]. Эти результаты указывают на важность активации микроглии в головном мозге мышей — моделей СКВ и, возможно, у пациентов с НПСКВ, что может приводить к психоневрологическим проявлениям. Повреждение аксонов в ЦНС также может обуславливать нервно-психические заболевания, так как у мышей, склонных к СКВ, и у пациентов с НПСКВ в СМЖ наблюдался повышенный уровень ингибитора роста аксонов (Nogo)-А, который в основном экспрессируется в ЦНС. После лечения антагонистом Nogo-А у мышей улучшилась когнитивная функция, а количество провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, уменьшилось [18].

В развитии клинических проявлений НПСКВ могут играть роль не только резидентные, но и инфильтрирующие клетки, которые также приводят к повреждению ЦНС. У мышей MRL/lpr отмечено большое скопление лейкоцитов, проникающих в сосудистое сплетение. Иммунофлуоресцентное окрашивание и транскриптомный анализ сосудистого сплетения позволили предположить формирование третичной лимфоидной структуры, свидетельствующее об участии антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, продуцирующих цитокины *in situ* [38]. Головной мозг пациентов с НПСКВ име-

ет сходную локализацию лейкоцитов в сосудистом сплетении. Это было продемонстрировано в исследовании, доказывающем, что введение мышам сыворотки пациентов с СКВ активировало микроглия, способствовало высвобождению провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, усиливая миграцию лейкоцитов в ткани головного мозга [42].

### ЛЕЧЕНИЕ

Разнообразные психоневрологические проявления пациентов с НПСКВ и ограничения в понимании сложного патогенеза этого заболевания до сих пор сдерживают развитие таргетной терапии. Современные методы лечения включают применение антипсихотических препаратов и антидепрессантов для устранения симптомов и неспецифических иммуносупрессантов для подавления системного воспаления при СКВ. Кроме того, потенциальным препятствием при лечении НПСКВ является рутинное применение глюкокортикоидов, которые имеют известные побочные эффекты со стороны ЦНС [5].

Недавние исследования выявили многообещающие методы лечения, которые могут специфически модулировать ключевые типы клеток, особенно микроглию. D. Shi и соавторы (2018) [37] и E.V. Mike и соавторы (2018) [24] оценивали эффекты финголимода — модулятора рецептора S1P — у мышей B6.MRL-lpr и MRL/lpr. Оба исследования пришли к выводу, что введение финголимода уменьшило выраженность психоневрологических проявлений, снизило проницаемость ГЭБ и способствовало обратимости проникновения иммунных компонентов в ткани головного мозга. У мышей, получавших финголиמוד, отмечалось значительное улучшение поведения, подобного депрессивному (тест на подвеску хвоста и тест на плавание), а также дефицита памяти в пространстве и распознавании (тест размещения и распознавания объектов). В сочетании с утвержденным применением финголимода при рецидивирующе-ремиттирующем течении рассеянного склероза, эти исследования поддерживают потенциальное применение этого препарата в качестве терапевтического средства для пациентов с НПСКВ.

Кроме того, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл и периндоприл улучшали когнитивный дефицит у мышей, которых иммунизировали антителами против ДНК, перекрестно реагирующих с NMDAR [27]. J. Nestor и соавторы (2018) [27] в своем исследовании продемонстрировали, что у иммунизированных мышей повышена экспрессия АПФ, сходная с наблюдаемой у моделей мышей с болезнью Альцгеймера. Лечение ингибитором АПФ на модели СКВ подавляло активацию микроглии, что, в свою очередь, сохраняло сложность дендритов в нейронах CA1 гиппокампа. Необходим дальнейший анализ для понимания механизма влияния ингибирования АПФ на активацию микроглии. Вместе с тем этот класс терапевтических средств может также рассматриваться в будущем для лечения когнитивных нарушений у пациентов с НПСКВ.

## ВЫВОДЫ

НПСКВ — это заболевание со сложным патогенезом, включающее различные клинические проявления поражения центральной и периферической нервной системы. Недавние исследования выявили потенциальные методы оценки, включая инструменты скрининга и биомаркеры, а также новые терапевтические подходы, которые могут улучшить результаты лечения и прогноз. Усовершенствованные методы визуализации также появились в качестве мощных инструментов, которые позволяют дифференцировать структурные различия в головном мозге пациентов, но, возможно, все еще нуждаются в дальнейшей коррекции для обеспечения возможности дифференциации между пациентами с СКВ с или без НПСКВ и, таким образом, могут быть полезны в качестве инструмента мониторинга заболеваний.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes** (1999) *Arthritis Rheum.*, 42: 599–608.
2. **Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al.** (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 1151–1159.
3. **Al Kindi M.A., Colella A.D., Beroukas D. et al.** (2017) Lupus antiribosomal P autoantibody proteomes express convergent biclonal signatures. *Clin. Exp. Immunol.*, 184: 29–35.
4. **Arinuma Y., Kikuchi H., Hirohata S.** (2019) Antiribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. *Mod. Rheumatol.* 29: 612–618.
5. **Bhangle S.D., Kramer N., Rosenstein E.D.** (2013) Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol. Int.*, 33: 1923–1932.
6. **Bialas A.R., Presumej J., Das A. et al.** (2017) Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*, 546: 539–543.
7. **Bortoluzzi A., Scire C.A., Govoni M.** (2018) Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front Med. (Lausanne)*, 5: 68.
8. **Cannerfelt B., Nystedt J., Jonsen A. et al.** (2018) White matter lesions and brain atrophy in systemic lupus erythematosus patients: correlation to cognitive dysfunction in a cohort of systemic lupus erythematosus patients using different definition models for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 1140–1149.
9. **Chalhoub N.E., Luggen M.E.** (2019) Screening for cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: the Montreal Cognitive Assessment Questionnaire and the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Lupus*, 28: 51–58.
10. **Gaburo N., de Carvalho J.F., Timo-laria C. et al.** (2017) Electrophysiological dysfunction induced by antiribosomal P protein antibodies injection into the lateral ventricle of the rat brain. *Lupus*, 26: 463–469.
11. **Hirohata S., Sakuma Y., Matsueda Y. et al.** (2018) Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 36: 1003–1007.
12. **Ichinose K., Ohyama K., Furukawa K. et al.** (2018) Novel antisuprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.*, 193: 123–130.
13. **Kalinowska-Lyszczarz A., Pawlak M.A., Wyciszkiecicz A. et al.** (2017) Immune cell neurotrophin production is associated with subcortical brain atrophy in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Neuroimmunomodulation*, 24: 320–330.
14. **Kitagori K., Yoshifuji H., Oku T. et al.** (2019) Utility of osteopontin in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 28: 414–422.
15. **Kong X., Zhang Z., Fu T. et al.** (2019) TNF- $\alpha$  regulates microglial activation via the NF $\kappa$ B signaling pathway in systemic lupus erythematosus with depression. *Int. J. Biol. Macromol.*, 125: 892–900.
16. **Kwan A., Marzouk S., Ghanean H. et al.** (2019) Assessment of the psychometric properties of patient-reported outcomes of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 49: 260–266.
17. **LaUvsnes M.B., Tjensvoll A.B., Maroni S.S. et al.** (2018) The blood–brain barrier, TWEAK, and neuropsychiatric involvement in human systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Lupus*, 27: 2101–2111.
18. **Lei H., Wang J., Dang Q. et al.** (2017) Neuropsychiatric involvement in lupus is associated with the Nogo-a/NgR1 pathway. *J. Neuroimmunol.*, 311: 22–28.
19. **Li X., Sun J., Mu R. et al.** (2019) The clinical significance of ubiquitin carboxyl hydrolase L1 and its autoantibody in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 37: 474–480.
20. **Liu S., Cheng Y., Zhao Y. et al.** (2018) Clinical factors associated with brain volume reduction in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *Front Psychiatry*, 9: 8.
21. **Mackay M., Vo A., Tang C.C. et al.** (2019) Metabolic and microstructural alterations in the SLE brain correlate with cognitive impairment. *JCI Insight*, 4: e124002.
22. **Magro-Checa C., Zirkzee E.J., Beart-van de Voorde L.J.J. et al.** (2017) Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 56: 1676–1683.
23. **Magro-Checa C., Kumar S., Ramiro S. et al.** (2019) Are serum autoantibodies associated with brain changes in systemic lupus erythematosus? MRI data from the Leiden NP-SLE cohort. *Lupus*, 28: 94–103.
24. **Mike E.V., Makinde H.M., Der E. et al.** (2018) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is dependent on sphingosine-1-phosphate signaling. *Front Immunol.*, 9: 2198.
25. **Mike E.V., Makinde H.M., Gulinello M. et al.** (2018) Lipocalin-2 is a pathogenic determinant and biomarker of neuropsychiatric lupus. *J. Autoimmun.*, 96: 59–73.
26. **Muslimov I.A., Iacoangeli A., Eom T. et al.** (2019) Neuronal BC RNA transport impairments caused by systemic lupus erythematosus autoantibodies. *J. Neurosci.*, 39: 7759–7777.
27. **Nestor J., Arinuma Y., Huerta T.S. et al.** (2018) Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *J. Exp. Med.*, 215: 2554–2566.
28. **Noris-Garcia E., Arce S., Nardin P. et al.** (2018) Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 2041–2049.
29. **Nystedt J., Mannfolk P., Jonsen A. et al.** (2018) Functional connectivity changes in systemic lupus erythematosus: a resting-state study. *Brain Connect.*, 8: 220–234.
30. **Nystedt J., Nilsson M., Jonsen A. et al.** (2018) Altered white matter microstructure in lupus patients: a diffusion tensor imaging study. *Arthritis Res. Ther.*, 20: 21.
31. **Pedroza-Diaz J., Paola Lujan Chavarria T., Horacio Munoz Vahos C. et al.** (2018) Proteomic analysis of cerebrospinal fluid: a search for biomarkers of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr. Proteomics.*, 16: 110–118.
32. **Ploran E., Tang C., Mackay M. et al.** (2019) Assessing cognitive impairment in SLE: examining relationships between resting glucose metabolism and anti-NMDAR antibodies with navigational performance. *Lupus Sci. Med.*, 6: e000327.
33. **Roldan P.C., Jung R.E., Sibbitt W.L. et al.** (2018) Correlation of neurocognitive function and brain lesion load on magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 38: 1539–1546.

34. Sarbu N., Sarbu M.I., Bargallo N. et al. (2018) Future perspectives in the diagnosis of neuropsychiatric lupus by advanced magnetic resonance imaging techniques. *Curr. Rheumatol. Rev.*, 14: 213–218.
35. Schwartz N., Stock A.D., Putterman C. (2019) Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheum.*, 15: 137–152.
36. Shaharir S.S., Osman S.S., Md Rani S.A. et al. (2018) Factors associated with increased white matter hyperintense lesion (WMH) load in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*, 27: 25–32.
37. Shi D., Tian T., Yao S. et al. (2018) FTY720 attenuates behavioral deficits in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun.*, 70: 293–304.
38. Stock A.D., Der E., Gelb S. et al. (2019) Tertiary lymphoid structures in the choroid plexus in neuropsychiatric lupus. *JCI Insight*, 4: e124203.
39. Sun J., Li X., Zhou H. et al. (2019) Anti-GAPDH autoantibody is associated with increased disease activity and intracranial pressure in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol. Res.*, 2019: 1–9.
40. Wang J.-Y., Zhao Y.-H., Zhang J.-H. et al. (2019) Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor 2 (anti-NR2) antibody in neuropsychiatric lupus serum damages the blood–brain barrier and enters the brain. *Med. Sci. Monit.*, 25:532–539.
41. Wiseman S.J., Bastin M.E., Amft E.N. et al. (2018) Cognitive function, disease burden and the structural connectome in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27: 1329–1337.
42. Wang X., Li Y., Wang Y. et al. (2019) Intracerebroventricular administration of lupus serum induces microglia activation and leukocyte adhesion in the cerebrovasculature of mice. *J. Neuroimmunol.*, 334: 576994.

## НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ, ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНОГО СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 2017–2019 РР.

І.Ю. Головач<sup>1</sup>, Є.Д. Єгудіна<sup>2</sup>,  
С.Х. Тер-Вартаньян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

<sup>2</sup>Клініка сучасної ревматології, Київ

**Резюме.** *Нейропсихіатричний системний червоний вовчак (НПСЧВ) характеризується ураженням як центральної, так і периферичної нервової системи, і є другою за значимістю причиною смертності і захворюваності у пацієнтів з системним червоним вовчаком (СЧВ) після люпус-нефриту. Діагностика і лікування НПСЧВ залишається складним завданням, так як патогенез цього стану до кінця не вивчений. Мета дослідження:* вивчити й узагальнити дані сучасних досягнень у методах діагностики, патогенетичних медіаторах і потенційних методах лікування НПСЧВ. **Матеріали і методи.** У даній роботі представлений огляд літератури, присвяченої діагностиці, патогенезу і лікуванню НПСЧВ, виходячи з проведеного пошуку англomовних статей в базах Medline і PubMed, опублікованих з січня 2017 по грудень 2019 р. **Результати та обговорення.** Інструменти скринінгу нейродегенеративних захворювань виявилися чутливими і специфічними для оцінки когнітивної дисфункції при НПСЧВ. Нейровізуалізація може бути використана для діагностики пацієнтів з СЧВ порівняно з групою контролю здорових

*людей, але необхідно провести подальше дослідження для диференціації СЧВ з і без психоневрологічних проявів. Підвищені рівні певних молекул у спинномозковій рідині та/або сироватці крові, а також наявність певних аутоантитіл, були ідентифіковані в якості потенційних біомаркерів НПСЧВ. Серед них анти-NR2, антирибосомальні Р-аутоантитіла, ліпокалін 2 та остеопонтин, ці маркери мають не тільки патогенетичне, а й діагностичне значення. Дослідження показують, що не завжди ушкодження гематоенцефалічного бар'єру грає роль у розвитку НПСЧВ, як вважалося раніше. З'явилися нові докази зменшення вираженості захворювання після модуляції мікроглії, припускаючи пряме пошкодження центральної нервової системи як провідний механізм в патогенезі НПСЧВ. **Висновки.** НПСЧВ включає різні симптоми, які впливають на якість життя і прогноз пацієнта. Останнім часом досягнуті успіхи в поліпшенні діагностики НПСЧВ, а також в розумінні патогенезу. Представлені нові варіанти таргетної терапії, що ґрунтуються на більш чіткому розумінні патогенезу НПСЧВ, які покращують перебіг захворювання на моделях мишей. Необхідна подальша оцінка цих методів лікування у пацієнтів з НПСЧВ, а також потенційне використання нейровізуалізації для диференціації пацієнтів з СЧВ з або без психоневрологічних проявів.*

**Ключові слова:** нейропсихіатричний системний червоний вовчак, патогенез, біомаркери, нейровізуалізація, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, активація мікроглії, лікування.

## ADVANCES IN DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: LITERATURE REVIEW 2017–2019

I. Yu. Golovach<sup>1</sup>, Ye. D. Yehudina<sup>2</sup>,  
S. Kh. Ter-Vartanian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Feofaniya» Clinical hospital State Management of Affairs, Kyiv

<sup>2</sup>Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

**Abstract.** *Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is characterized by damage to both the central and peripheral nervous systems, and is the second leading cause of mortality and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) after lupus nephritis. Diagnosis and treatment of NPSLE remains a challenge, since the pathogenesis of this condition has not been fully understood. **The purpose of the study:** to study data on modern advances in diagnostic methods, pathogenetic mediators and potential treatment methods for NPSLE. **Materials and methods.** This paper presents a review of the literature on the diagnosis, pathogenesis and treatment of NPSLE, based on a search of English-language articles in*



the Medline and PubMed databases published from January 2017 to June 2019. **Results and discussion.** Screening tools for neurodegenerative diseases have been found to be sensitive and specific for the assessment of cognitive dysfunction in NPSLE. Neuroimaging can be used to diagnose patients with SLE compared with the control group of healthy people, but further research is needed to differentiate SLE with and without neuropsychiatric manifestations. Elevated levels of certain molecules in the cerebrospinal fluid and/or serum, as well as the presence of certain autoantibodies, have been identified as potential NPSLE biomarkers. Among them, anti-NR2 and anti-ribosomal P autoantibodies, lipocalin 2 and osteopontin, these markers have not only pathogenetic, but also diagnostic value. Studies show that damage to the blood-brain barrier does not always play a role in the development of NPSLE, as previously thought. There is new evidence of a decrease in the severity of the disease after microglia modulation, suggesting direct damage to the central nervous system, as a leading mechanism in the NPSLE pathogenesis. **Conclusions.** NPSLE include various

symptoms that affect the quality of life and prognosis of the patient. Recently, successes have been achieved in improving the diagnosis of NPSLE, as well as in understanding pathogenesis. New variants of targeted therapy are presented, based on a clearer understanding of the pathogenesis of NPSLE, which show an improvement in the course of NPSLE in mouse models. Further evaluation of these treatments is needed in patients with NPSLE, as well as the potential use of neuroimaging to distinguish patients with SLE with or without neuropsychiatric manifestations.

**Key words:** neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, pathogenesis, biomarkers, neuroimaging, angiotensin-converting enzyme inhibitors, microglia activation, treatment.

**Адрес для переписки:**

Головач Ирина Юрьевна  
03142, Київ, ул. Заболотного, 21  
Клиническая больница «Феофания» ГУД,  
Центр ревматологии  
E-mail: golovachirina@gmail.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ревматоїдний артрит (РА): пошук ефективного лікування продовжується**

Підготувала Юлія Жарікова

Як відомо, патогенез РА пов'язаний із тривалим системним запаленням, яке супроводжується підвищенням коморбідності, погіршенням якості життя та підвищенням смертності. Незважаючи на значну кількість хворобомодифікуючих препаратів (ХМАРП) синтетичного та біологічного походження, у 20–40% пацієнтів із РА не вдається досягнути клінічної ремісії (Gabay S. et al., 2013). Важливою патогенетичною ланкою РА є підвищення активності прозапальних цитокінів внаслідок модуляції під впливом янус-кіназ (JAK) сигнальної системи JAK/STAT. Інгібітори JAK1 вибірково блокують ферментативну активність імунокomпетентних клітин та зменшують вираженість запалення (Burmester G.R. et al., 2018). Механізм таргетної дії інгібіторів JAK1 наближений до дії генно-інженерних біологічних препаратів, до яких відносять моноклональні антитіла. Однак перевага інгібіторів JAK1 полягає в малій молекулярній масі. Це дозволяє уникнути імуногенних побічних ефектів ін'єкційних форм, притаманних антимоноклональним антитілам, без впливу на ефективність препарату. Група дослідників на чолі з Андреа Раберт-Рос (Rubbert-Roth A. et al., 2020) Клініки Св. Галена, кантона Санкт Галена, Швейцарія, порівнювали ефективність пероральної форми селективного інгібітора JAK1 упадацитинібу та моноклонального антитіла абатацепту у пацієнтів зі стійким помірно тяжким перебігом РА (NCT03086343). Результати опубліковані в «The New England Journal of Medicine» (Медичний журнал Нової Англії).

До дослідження було залучено 612 пацієнтів з РА, рефрактерних до застосування метотрексату та інгібітора фактора некрозу пухлини, яких розподілили на дві групи. Упродовж 6 міс інтервенційна група отримувала упадацитиніб, контрольна — абатацепт. Ефективність препаратів оцінювали за шкалою визначення індексу активності захворювання DAS28 з подальшим порівнянням процентної переваги у двох групах.

Через 12 тиж лікування функціональна активність за шкалою становила 5,7 пункта в інтервенційній групі та 5,88 пункта — у контрольній групі. Результати зменшення кількості пунктів від первинних результатів оцінювання на 2,52 в інтервенційній та 2 — у контрольній групі були визначені дослідниками як подібні ( $p < 0,001$ ). Однак клінічної ремісії вдалося досягти у 30% пацієнтів інтервенційної групи та у 13,3% — контрольної групи (95% ДІ 10,4–23,2,  $p < 0,001$ ). Зважаючи на ймовірну безпеку нового біосиміляру, доведену нижчим рівнем печінкових ферментів порівняно із контрольною групою, профіль безпеки інгібітора JAK1 залишився невідомим. Учені вважають, що необхідні подальші дослідження профілю безпеки препаратів.

**Burmester G.R., Kremer J.M., van den Bosch F. et al.** (2018) Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lance*, 391: 2503–2512.

**Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al.** (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, 381: 1541–1550.

**Rubbert-Roth A., Enejsa J., Pangan A.L. et al.** (2020) Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.