ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Кокина Мария Юрьевна

Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями

3.1.21. Педиатрия; 3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
Е.И. Алексеева
кандидат медицинских наук, доцент
Д.С. Фомина

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 18

1.1. Ревматические заболевания: терапия и сопутствующие инфекционные осложнения 18

1.2. Общая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 20

1.3. Иммунопатогенез новой коронавирусной инфекции 24

1.4. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции 32

1.5. Профилактика новой коронавирусной инфекции в условиях иммуносупрессивной терапии 33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 37

2.1. Условия проведения 37

2.2. Критерии соответствия 37

2.3. Участники исследования 38

2.4. Схемы применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) 38

2.5. Анализируемые показатели 39

2.6. Источники данных 48

2.7. Этическая экспертиза 49

2.8. Методы статистической обработки 49

2.9. Дизайн исследования 50

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 51

3.1. Клиническая эффективность доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями 51

3.2. Безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – влияние на активность ревматических заболеваний у детей 68

3.2.1. Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского артрита 68

3.2.2. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского анкилозирующего спондилита 91

3.2.3. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системной красной волчанки 102

3.2.4 Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского дерматомиозита 119

3.2.5. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность ювенильной склеродермии 131

3.2.6. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системного васкулита 143

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 154

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 188

ВЫВОДЫ 200

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 203

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 204

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Вирус, ассоциированный с развитием тяжелого острого респираторного синдрома – SARS-CoV-2 – из семейства коронавирусов, впервые обнаружен в декабре 2019 года в г. Ухань, Китай, а спустя 3 месяца, в марте 2020 г., коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая новым возбудителем, объявлена пандемией [132]. Согласно декларации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 30 января 2020 г. по 5 мая 2023 г. вспышка нового вида коронавируса носила статус чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. За указанный период, по данным ВОЗ, в мире зарегистрировано 765 180 259 случаев новой коронавирусной инфекции, 6 924 926 из которых привели к летальному исходу [179]. Клинические проявления заболевания варьируют от бессимптомных случаев до тяжелых, требующих интенсивной терапии и приводящих к летальному исходу. Несмотря на первоначальные сведения о более легком течении новой коронавирусной инфекции у детей и подростков, глобальные данные о заболеваемости и смертности от COVID-19 в данной возрастной группе ограничены, что затрудняет понимание истинной эпидемиологической ситуации. Согласно базе данных COVerAGE (COVerAGE-DB) Института Демографических Исследований общества Макса Планка (MPIDR), включающей 105 стран мира, к октябрю 2022 г. из 367 миллионов случаев COVID-19 (56 процентов от общего числа случаев заболевания в мире, зарегистрированных Университетом Джона Хопкинса, США) 21 процент (75,3 миллионов случаев) приходится на детей и подростков в возрасте до 20 лет. Среди 4,4 миллионов умерших от COVID-19 (56% от общего числа случаев заболевания в мире) на возраст до 20 лет приходится более 17 400 (0,4%) [16].

Комитетом по обзору Международных медико-санитарных правил

разработан «Стратегический план ВОЗ по обеспечению готовности и реагирования в связи с распространением COVID-19» на период с апреля 2023 г. по апрель 2025 г. Основная цель проекта – завершение чрезвычайной фазы пандемии и переход к комплексному противодействию инфекции в рамках широких программ профилактики. Для ее достижения предложены меры по сдерживанию распространения вариантов SARS-CoV-2 с уделением особого внимания группам повышенного риска, неблагоприятного течения и исходов COVID-19, к которым относятся пациенты, иммунокомпрометированные вследствие врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний, в т.ч. развившихся на фоне применения иммуносупрессивной терапии [180]. Эта цель остается актуальной и на сегодняшний день.

Ревматические заболевания (РЗ) – гетерогенная группа тяжелых хронических заболеваний с неизвестной этиологией и сложным иммуноагрессивным механизмом, включающая в себя воспалительные заболевания суставов (ювенильный (юношеский) артрит (ЮА), юношеский анкилозирующий спондилит (ЮАС) и др.) и системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), ювенильная склеродермия (ЮСД), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), системные васкулиты (СВ) и др.) [33, 178]. С конца 1990-х годов для лечения РЗ применяется широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди них – ингибиторы ФНО-альфа (иФНО-α), интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимуляции Т-лимфоцитов, моноклональные антитела к CD20 антигену на поверхности В-лимфоцитов. Несмотря на то, что ГИБП оказывают таргетное воздействие на цитокины, их рецепторы, ко-стимулирующие и CD молекулы, у пациентов, получающих биологические агенты, особенно в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) и болезньмодифициpиующими противоревматическими препаратами

(БМПРП), повышается риск развития инфекционных осложнений, в т.ч. новой коронавирусной инфекции [57, 72].

Степень разработанности темы

По мере изучения иммунологических аспектов SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19 наряду с вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, Herpes simplex, Varicella zoster, вирусом иммунодефицита человека, аденовирусами и др. вошел в список инфекционных триггеров развития потенциально фатального осложнения ревматических заболеваний – вторичного гемофагоцитарного синдрома (вГФС) [1,4]. У детей с ревматическими заболеваниями вГФС наиболее часто развивается при системном ювенильном идиопатическом артрите (около 25%) [46]. В 30-40% случаев вГФС протекает асимптомно, в 10% – наблюдается фульминантное течение. Риск развития вГФС существует и при других ревматических заболеваниях [36, 76]. Первые свидетельства того, что SARS-CoV-2 приводит к иммунной дисрегуляции получены при обследовании детей с мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), который, как следует из названия, характеризуется диффузным поражением органов и систем [64, 129]. С начала пандемии многие исследователи также сообщали о росте числа дебютов различных аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматических болезней, по мере распространения SARS-CoV-2 [5, 79].

Наиболее эффективным способом предотвращения заражения SARS-CoV-2 у здоровых детей является вакцинация, и ее следует рассматривать в качестве первой линии профилактики. В РФ для вакцинации детей зарегистрированы 2 вакцины: «Гам КОВИД Вак М» для детей в возрасте от 12 до 17 лет и «Гам-КОВИД-Вак-Д» – от 6 до 11 лет. Однако вакцинация, доступная для здоровых детей, в настоящий момент невозможна для детей с ревматическими заболеваниями, так как исследования ее эффективности и безопасности у этого контингента пациентов не проводились. Более того,

некоторые группы пациентов, в том числе с аутоиммунными заболеваниями, не могут обеспечить адекватный иммунный ответ на введение вакцины [89]. В связи с этим, разрабатываются иные методы профилактики новой коронавирусной инфекции для пациентов с коморбидным фоном, в числе которых пассивная иммунизация препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител к вирусу SARS-CoV-2 [45].

Тиксагевимаб и цилгавимаб представляют собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела класса IgGlκ, имеющие аминокислотные замены в кристаллизующемся фрагменте для увеличения периода полувыведения и снижения эффекторной функции антител и потенциального риска антителозависимого усиления инфекции. Тиксагевимаб и цилгавимаб могут одновременно связываться с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена (англ. receptor-binding domen/RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2, блокируя его прикрепление к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2, англ. angiotensin-converting enzyme 2/ACE2) человека на поверхности клеток-мишеней, что приводит к предотвращению проникновения и эффективной нейтрализации вируса SARS-CoV-2. Многочисленные исследования in vitro показали, что блокирующая аффинность тиксагевимаб+цилгавимаб к SARS-CoV-2 >3000 раз выше, чем других моноклональных антител и может обеспечить протективный эффект против COVID-19 по меньшей мере в течение 6 мес. [50, 67]. Период полувыведения одной дозы препарата тиксагевимаб+цилгавимаб составляет примерно 90 дней [12, 101]. Препарат обеспечивал протективный и терапевтический эффект против штаммов SARS-CoV-2, циркулировавших в 2022 г. – первой четверти 2023 г. Он одобрен FDA и включен во Временные Методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для профилактики и лечения COVID-19 у взрослых и детей в

возрасте >12 лет, массой тела ≥40 кг с риском развития тяжелого течения болезни и нарушенным вакцинальным ответом [98, 181].

Несмотря на широкое всестороннее изучение COVID-19 в течение прошедших пяти лет с начала пандемии, на сегодняшний день остаются «белые пятна» в структуре накопленных знаний о взаимосвязи новой коронавирусной инфекции и ревматических заболеваний, а также получено недостаточно данных об эффективности и безопасности доконтактной профилактики COVID-19 у иммунокомпрометированных детей (опыт применения моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) описан только у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями) [68, 78].

Цель исследования: оценить значение пассивной иммунизации двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб), как эффективной и безопасной опции профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру противоревматической терапии у детей с ревматическими заболеваниями (юношеским артритом, системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системным васкулитом) на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19.
2. Оценить клиническую эффективность доконтактной профилактики препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ревматическими заболеваниями путем анализа частоты развития и тяжести течения COVID-19 в течение 3,6 и 9 мес. после пассивной иммунизации.

3. Оценить безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб путем анализа влияния на активность ревматических заболеваний у детей.
4. Определить влияние объема противоревматической терапии на клиническую эффективность доконтактной профилактики у детей с ревматическими заболеваниями.
5. Провести анализ частоты и тяжести нежелательных явлений, непосредственно связанных с введением моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями.

Научная новизна

Впервые в мировой детской ревматологической практике:

- доказано, что пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями: юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани (системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системными васкулитами) вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов и их комбинаций);

- выявлено, что всем детям с ревматическими заболеваниями для индукции/поддержания ремиссии проводится поликомпонентная иммуносупрессивная терапия: более чем 90% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани – глюкокортикоидами и синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), более чем 70% с юношеским артритом

– метотрексатом, биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+В-лимфоцитов) и селективными иммунодепрессантами (блокаторами Янус-киназ); 67% – комбинацией 2-4 противоревматических препаратов;

- установлено, что дети с ревматическими заболеваниями относятся к группе высокого риска развития COVID-19 на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, формирующегося в условиях иммуносупрессивной терапии, подавляющей противовирусную активность врожденного и адаптивного иммунитета: на момент проведения доконтактной профилактики новую коронавирусную инфекцию перенесли 54% пациентов (частота 18,7/100 пациенто-лет); 42% и 58% – до и после дебюта ревматического заболевания, соответственно, в легкой форме – 68% и 90%, среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией – 32% и 9%, в тяжелой форме с прогрессирующей дыхательной недостаточностью – 1%; с отменой противоревматических препаратов – 49%, обострением основного заболевания – одна треть пациентов;

- доказано, что доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечивает стойкий защитный эффект у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов; о чем свидетельствует статистически достоверное снижение частоты новой коронавирусной инфекции, подтвержденной ПЦР с определением РНК вируса, в течение 9 месяцев после пассивной иммунизации с 54% (18,7/100 пациенто/лет) до 2% (3,2/100 пациенто-лет), p=0,001, с бессимптомным/легким течением – у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания – у всех пациентов;

- установлено, что пассивная иммунизация моноклональными антителами к SARS-CoV-2 безопасна и не провоцирует обострение/повышение активности ревматических заболеваний у детей: через 9 месяцев после введения тиксагевимаба с цилгавимабом доля пациентов в стадии ремиссии в условиях противоревматической терапии достоверно увеличилась с 51% до 94%; в стадии обострения – уменьшилась с 49% до 6% (p=0,001); индексы активности ювенильного артрита (JADAS71), юношеского анкилозирующего спондилита (JSpADA), системной красной волчанки (SELENA-SLEDAI) и юношеского дерматомиозита (DAS) достоверно снизились (p=0,001); ювенильной склеродермии (J4S) и системного васкулита (PVAS) – продемонстрировали тенденцию к снижению;

- выявлено, что объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота развития COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодепрессантов – у 75%, увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем в пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – в полтора раза;

- доказано, что доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится пациентами с ревматическими заболеваниями, не сопровождается аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы (обострение/ремиссия), тяжести и длительности заболевания, а также применяемых противоревматических препаратов и их комбинаций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты имеют существенную теоретическую и практическую значимость. Высокий риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции на фоне массивной иммуносупрессивной терапии и обострения основного заболевания вследствие инфекционного процесса обусловливают необходимость проведения специфической профилактики COVID-19 у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями.

Вместе с тем отсутствие клинических испытаний вакцин против SARS-CoV-2, недостаточный иммуногенный эффект вакцин вследствие выраженной иммуносупрессии, развивающейся в условиях лечения глюкокортикоидами, иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами; риск развития обострения основного заболевания и потенциально фатального осложнения – вторичного гемофагоцитарного синдрома после вакцинации вследствие продукции интерферона-гамма делает невозможным применение активной иммунизации с целью профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями. Альтернативная эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими заболеваниями – пассивная иммунизация рекомбинантными моноклональными антителами к SARS-CoV-2 обеспечивает длительную защиту, значимое снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, не влияет на активность основного заболевания, позволяет продолжить противоревматическую терапию у детей в стадии ремиссии, провести эскалацию терапии у пациентов в стадии обострения, достичь ремиссии и обосновано преодолеть предубежденность врачей-детских ревматологов и родителей против специфической профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями.

Методология и методы исследования

Проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. В исследование включены 300 пациентов с ревматическими заболеваниями, проходивших обследование и лечение на базе ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва) в период с мая 2022 по май 2024 г. Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза ревматического заболевания. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), минимальных и максимальных значений [min; max]. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Изменение количественных и качественных показателей в связанных выборках анализировали с использованием критериев Вилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon Signed Ranks Test) (при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя) и Мак-Нимара соответственно. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поликомпонентная иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами, синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, блокаторы Янус-кинз) и генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+В-лимфоцитов) у детей с ревматическими заболеваниями (юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани) приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния, высокому риску заражения SARS-CoV-2, отмене противоревматических препаратов, обострению основного заболевания.

2. Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями, вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов, обеспечивает стойкий защитный эффект и подтвержденное ПЦР с определением РНК вируса статистически значимое снижение частоты развития COVID-19 в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики с бессимптомным/легким течением у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания у всех пациентов.

3. Объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, низкая частота развития COVID-19 сохраняется в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях постоянного применения глюкокортикоидов и синтетических иммунодепрессантов у детей с ревматическими заболеваниями в стадии ремиссии, а также эскалации иммуносупрессивной терапии путем назначения селективных иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17. ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – у пациентов в стадии обострения.

4. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится, не сопровождается нежелательными явлениями, непосредственно связанными с проведением иммунизации, не приводит к обострению ревматических заболеваний, напротив, за счет длительного защитного эффекта и снижения частоты развития COVID-19 обеспечивает возможность проведения постоянной противоревматической терапии у пациентов в стадии ремиссии, эскалацию

терапии пациентам в стадии обострения, повышает приверженность лечению и частоту ремиссий ревматических заболеваний у детей.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Исследование, представленное в диссертационной работе, построено на основе известных данных и фактах об этиологии, патогенезе и иммунологических аспектах новой коронавирусной инфекции и ревматических заболеваний, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации. Своевременная доконтактная профилактика COVID-19 у пациентов с ревматическими заболевания позволяет избежать тяжелого течения вирусной инфекции, а также обострения основного заболевания с развитием жизнеугрожающих осложнений. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных данных с представленными в других исследованиях, посвященных клиническим

особенностям инфекции COVID-19 и ее профилактике у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на V Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2023 г., на VI Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2024 г., VII Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2025 г., на VII научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике» в 2024 г., на Всероссийской научно-практической конференции НАСКИ с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней" в 2024 г., на Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием в 2023 и 2024 гг., на III Международном инфекционном форуме в 2024 г.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 4 печатные работы, из которых 2 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и входящих в базу данных Scopus, quartile 3 и 4; 2 тезиса – в материалах российских конгрессов.

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических

конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 224 страницах машинописного текста, иллюстрирован 49 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает 182 источников, из которых 175 – в зарубежных изданиях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ревматические заболевания: терапия и сопутствующие инфекционные осложнения

Ревматические заболевания (РЗ) представляют собой обширную и гетерогенную группу состояний, которые преимущественно поражают опорно-двигательный аппарат, включая суставы, кости, мышцы, связки и сухожилия, но могут иметь системный характер с поражением различных внутренних органов [33]. Эта группа насчитывает более 100 различных нозологий, объединенных общими чертами, такими как боль, воспаление и ограничение функции пораженных структур [158].

Этиология большинства РЗ является сложной и многофакторной, представляя собой результат взаимодействия генетической предрасположенности и различных факторов окружающей среды [57]. Генетические факторы могут определять восприимчивость к развитию заболевания, влияя на функционирование иммунной системы, в то время как средовые триггеры, такие как инфекционные агенты (вирусы, бактерии), воздействие ультрафиолетового излучения, стресс – инициировать или модулировать аутоиммунный процесс у предрасположенных лиц [39, 49].

В основе патогенеза РЗ лежит дисрегуляция иммунной системы, приводящая к потере толерантности к собственным антигенам организма (аутоантигенам) и развитию хронического воспалительного процесса [182]. Этот аутоиммунный ответ может быть направлен против специфических компонентов суставов (например, синовиальной оболочки при ревматоидном артрите) или иметь более генерализованный характер, затрагивая соединительную ткань во многих органах и системах (например, при системной красной волчанке) [110, 156].

В XXI веке терапия ревматических заболеваний претерпела значительную эволюцию, однако используемые для контроля аутоиммунных процессов препараты оказывают иммуносупрессивное действие, что

неизбежно повышает восприимчивость пациентов к различным инфекционным агентам [153]. Иммуносупрессивный эффект многих препаратов, применяемых в ревматологии, обусловлен воздействием на ключевые компоненты иммунной системы, такие как цитокины, Т-клетки, В-клетки или внутриклеточные сигнальные пути, которые не только участвуют в патогенезе РЗ, но и играют фундаментальную роль в защите организма от инфекций [141]. Глюкокортикоиды (ГК), несмотря на их мощное противовоспалительное действие, при длительном применении или в высоких дозах ассоциируются с дозозависимым увеличением риска широкого спектра инфекций, включая оппортунистические (бактериальные, вирусные, грибковые) [21]. Стандартные синтетические базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (ссБМПРП), такие как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др., также могут повышать риск развития инфекционных осложнений, хотя их профиль инфекционной безопасности считается более благоприятным по сравнению с биологическими препаратами или некоторыми таргетными синтетическими БМПРП (тсБМПРП) [118, 136]. Однако даже при применении метотрексата – «золотого стандарта» лечения юношеского артрита – имеется повышенный риск инфекций, в т.ч. оппортунистических, таких как пневмоцистная пневмония, особенно при наличии других факторов риска [75, 116].

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в лечении многих РЗ, но и привнесло специфические инфекционные риски, зависящие от механизма действия препарата [84].

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) ассоциировано с повышенным риском серьезных бактериальных инфекций, с реактивацией латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) и повышенным риском некоторых грибковых и других оппортунистических инфекций. В связи с этим, скрининг на ЛТБИ перед началом терапии ингибиторами ФНО-α является стандартной практикой во многих странах [173]. Препараты,

нацеленные на другие цитокины или клеточные маркеры, также имеют определенные инфекционные риски. Например, ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), такие как тоцилизумаб и сарилумаб, могут увеличивать риск инфекций нижних дыхательных путей и дивертикулита с перфорацией, при этом клинические признаки воспаления (например, лихорадка, повышение СРБ) могут быть не выражены [119, 127]. Ритуксимаб, анти-CD20 моноклональное антитело, приводящее к деплеции В-клеток, связан с повышенным риском развития инфекций, в частности бактериальных и вирусных, а также в исключительных случаях с риском реактивации вируса гепатита В и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной JC-вирусом [23, 162]. Абатацепт, блокатор ко-стимуляции Т-клеток, в целом демонстрирует сравнительно благоприятный профиль инфекционной безопасности, но риск инфекций, особенно респираторных, все же высок [37]. Таргетные синтетические БМПРП, в частности ингибиторы JAK-киназ, такие как тофацитиниб и упадацитиниб, блокируют сигнальные пути нескольких цитокинов и ассоциированы с повышенным риском развития различных инфекций [19, 42]. Пандемия COVID-19 дополнительно актуализировала проблему инфекционных осложнений у пациентов с РЗ, потребовав адаптации подходов к лечению и профилактике, а также тщательного взвешивания рисков обострения РЗ и риска тяжелого течения вирусной инфекции [51, 146].

1.2. Общая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – высококонтагиозное вирусное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2/SARS-CoV-2) из семейства Coronaviridae [32].

Впервые коронавирусы человека описаны в 1965 году британскими вирусологами D. Tyrrell и M. Bynoe [105]. Свое название они получили

благодаря морфологическому сходству с солнечной короной, наблюдаемому при электронной микроскопии и обусловленному структурными особенностями вируса [60]. Вирионы коронавируса сферической формы, диаметром 80-120 нм, состоят из четырех основных структурных белков: S (спайковый белок), M (мембранный белок), E (белок оболочки) и N (нуклеокапсид) [63]. Тримерный гликопротеин S (~150 кДа) образует характерные «шипы» на поверхности вируса и обеспечивает его связывание с рецептором клетки-мишени, ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), и слияние с клеточной мембраной [168], M-белок (~25-30 кДа) представляет собой центральный драйвер сборки вируса и почкования мембраны [142], E-белок (~8-12 кДа) ответственен за формирование ионных каналов (виропорин) [107], N-белок (~5 кДа) – за упаковку и хранение одноцепочечного РНК-генома (англ. single-stranded RNA/ssRNA) [120].

Согласно современной систематике, выделяют четыре рода коронавирусов: альфа- и бетакоронавирусы, поражающие только млекопитающих, гамма- и дельтакоронавирусы, инфицирующие преимущественно птиц [24]. Идентифицированы семь коронавирусов человека (HCoV), четыре из которых (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HUK1) вызывают легкие формы острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, англ. Severe acute respiratory syndrome/SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, англ. Middle East respiratory syndrome/MERS-CoV) и SARS-CoV-2 стали причинами эпидемий и пандемий XXI века [59].

В ноябре 2002 года в провинции Гуандун, Китай выявлен первый случай атипичной пневмонии, положивший начало эпидемии SARS-CoV. Причины ее возникновения и распространения носили комплексный характер, включающий как биологические, так и социально-экономические факторы. Непосредственным источником заражения людей, вероятно, стали

гималайские циветты, продававшиеся на так называемых «влажных рынках», где в тесноте и антисанитарных условиях содержались разнообразные живые животные, предназначенные для употребления в пищу, тем самым создавая идеальные условия для межвидовой передачи вирусов. Тесный контакт между различными видами животных, а также между животными и людьми (продавцами, покупателями, сотрудниками), способствовал мутации вируса и его адаптации к человеческому организму [167]. Дальнейшему стремительному распространению вируса способствовали масштабные международные авиаперевозки. Один из наиболее известных случаев – заражение в отеле «Метрополь» в Гонконге, откуда вирус был разнесен постояльцами в разные страны мира (Вьетнам, Сингапур, Канаду и др.), запустив локальные вспышки, что подчеркнуло уязвимость мира перед быстро распространяющимися инфекциями в эпоху интенсивных путешествий [38]. К июлю 2003 года число заболевших достигло 8096 случаев, включая 774 летальных, в 27 странах мира. Смертность от вспышки SARS-CoV составила 9% [174]. Спустя 10 лет, в июне 2012 года, в городе Джидда, Саудовская Аравия, зафиксирована новая вспышка коронавируса – MERS-CoV, случаи заражения которым встречаются и в настоящее время. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к маю 2024 году зарегистрировано 2613 случаев БВРС, 941 (36%) из которых завершились летальным исходом [155]. Эпидемиологические и генетические исследования показали, что MERS-CoV также является зоонозным вирусом, использующим в качестве промежуточного хозяина одногорбых верблюдов [26]. Хотя и с меньшей эффективностью по сравнению с другими респираторными вирусами, но вирус также продемонстрировал способность передаваться от человека к человеку – значительная часть случаев связана с назокомиальной передачей ввиду недостаточных или несвоевременных мер инфекционного контроля, поздней диагностики и изоляции инфицированных, а также переполненности медицинских учреждений [114].

Инкубационный период SARS-CoV и MERS-CoV составляет около 5 дней, у 95% пациентов заболевание развивается в течение 13 дней после заражения [97, 177]. Начальная, продромальная фаза обоих заболеваний в большинстве случаев характеризуется неспецифическими гриппоподобными симптомами: субфебрильной/фебрильной лихорадкой, ознобом, общим недомоганием, миалгией и головной болью, а также катаральными явлениями в виде заложенности носа и кашля [13, 30]. Гастроинтестинальные симптомы, такие как диарея, тошнота, рвота, регистрируются у трети пациентов, инфицированных MERS-CoV, часто опережая респираторные проявления [17], при SARS-CoV признаки гастроэнтерита отмечались примерно у 20% пациентов [69, 95]. Оба заболевания могут прогрессировать до тяжелой формы с развитием пневмонии, часто двусторонней, и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующего госпитализации в отделение интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [17, 95].

8 декабря 2019 года в г. Ухань, Китай, вновь был зарегистрирован случай атипичной пневмонии, на этот раз вызванной новым членом семейства коронавирусов – SARS-CoV-2 [73]. Высокая вирулентность вируса и большое число бессимптомных случаев течения COVID-19 привели к чрезвычайно быстрому распространению инфекции по всему миру, и, как следствие, объявлению статуса пандемии [176]. Существует множество гипотез о происхождении нового коронавируса человека. Две из них основываются на мутациях коронавирусов животных вследствие их постоянного взаимодействия с людьми: геном SARS-CoV-2 совпадает с геномом вируса летучих мышей RaTG13 на 96,2% и на 85-5-92,4% – с вирусом, поражающим яванских ящеров. Третья гипотеза предполагает, что новый коронавирус возник в результате мутации вируса SARS-CoV – их геном совпадает на 80%. Исследование этих теорий имеет важное значение

для всестороннего понимания происхождения вируса и потенциальных последствий для общественного здравоохранения [8, 40, 92].

Несмотря на накопленные теоретические знания и практический опыт в диагностике, лечении и профилактике COVID-19, по-прежнему в разных уголках мира происходят вспышки новой коронавирусной инфекции, связанные с появлением новых штаммов вируса. С начала пандемии ВОЗ выделила целый ряд вариантов SARS-CoV-2, вызывающих беспокойство (англ. variants of concern/VOC), и вариантов, вызывающих интерес (англ. variants of interest/VOI), исходя из оценки их потенциальной способности распространяться, вытеснять другие варианты, вызывать новые волны заболевания и создавать необходимость корректировки мер по защите здоровья населения. Идентифицировано 5 вариантов SARS-CoV-2, вызывающих беспокойство [10]:

- Альфа (B.1.1.7): впервые зарегистрирован в Великобритании в декабре 2020 г.
- Бета (B.1.351): впервые зарегистрирован в Южной Африке в декабре 2020 г.
- Гамма (P.1): впервые зарегистрирован в Бразилии в январе 2021 г.
- Дельта (B.1.617.2): впервые зарегистрирован в Индии в декабре 2020 г.
- Омикрон (B.1.1.529): впервые зарегистрирован в Южной Африке в ноябре 2021 г.

Спустя пять лет после первого случая заражения SARS-CoV-2, по данным ВОЗ, выявлено 777,074,803 подтвержденных случаев заболевания, 7,079,142 из которых завершились летальным исходом [125].

1.3. Иммунопатогенез новой коронавирусной инфекции

Иммунопатогенез COVID-19 представляет собой сложный и многогранный процесс, в котором иммунный ответ хозяина играет двойственную роль: с одной стороны, он необходим для элиминации вируса,

а с другой – его дисрегуляция может приводить к тяжелому повреждению тканей и жизнеугрожающим состояниям [151].

Геном SARS-CoV-2 превосходит по размеру все РНК-содержащие вирусы и представляет собой одноцепочечную молекулу +РНК длиной около 29891 нуклеотидов (~30 kb) [35]. Одна треть вирусной РНК кодирует структурные белки SARS-CoV-2, обеспечивающие высокую патогенность вируса, участвуя в процессах распознавания рецепторов, формирования вирусной устойчивости и др. Другие две трети кодируют неструктурные белки, которые играют ключевую роль в регуляции репликации и транскрипции вирусного генома [18].

Основной мишенью SARS-CoV-2 являются клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы АПФ2. Рецепторы АПФ2 представлены на поверхности многих клеток, включая эпителий трахеобронхиального дерева, альвеолоциты II типа, кардиомиоциты, клетки желудочно-кишечного тракта, почек, центральной нервной системы, эндотелий сосудов, что частично объясняет большой спектр симптомов, встречающихся у пациентов с COVID-19 [31]. Однако, несмотря на широкую представленность АПФ2, уровень его экспрессии довольно низок, что явилось основанием для изучения роли других потенциальных механизмов внедрения вируса в клетку, в том числе трансмембранного гликопротеина из суперсемейства иммуноглобулинов CD147, или базигина [122, 164]. На начальном этапе вирус воздушно-капельным путем через входные ворота (верхние дыхательные пути) попадает в легкие, где проникает в клетки-мишени с помощью S-белка, состоящего из двух субъединиц (S1 и S2), каждая из которых отвечает за последовательные процессы. Сперва субъединица S1 связывается с рецептор-связывающим доменом клетки хозяина, далее трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (англ. transmembrane serine protease 2/TMPRSS2) или цистеиновая протеаза катепсин L расщепляют область S1/S2, индуцируя слияние вируса с мембраной через

мембраносвязывающий домен (англ. membrane binding domain/MBD) субъединицы S2. По завершении проникновения вируса в клетку вирусный нуклеокапсид разрушается, и вирусный геном высвобождается в цитоплазму, запуская механизмы врожденного и приобретенного иммунитета [81].

Врожденный иммунитет представляет собой древнюю защитную систему как у беспозвоночных, так и у высших позвоночных животных, от рыб до млекопитающих. По сравнению с системой приобретённого иммунитета система врождённого иммунитета быстрее активируется при первом появлении патогена в организме, но распознаёт его с меньшей точностью. Врожденный иммунитет реагирует не на конкретные специфические антигены, а на определённые классы антигенов, характерные для патогенных организмов (полисахариды клеточной стенки бактерий, двунитевая РНК некоторых вирусов и т. п.) [139].

У врождённого иммунитета есть клеточный компонент, к которому относятся натуральные киллеры, фагоциты, гранулоциты, часть лимфоцитов и гуморальный компонент, к которому относятся лизоцим, интерфероны, система комплемента, медиаторы воспаления.

Основные функции врожденной иммунной системы включают: рекрутирование клеток иммунной системы в область проникновения патогена путём продуцирования химических факторов, включая специфические химические медиаторы, цитокины; активацию компонентов системы комплемента; обнаружение и удаление инородных агентов из органов и тканей с помощью лейкоцитов; активацию системы приобретённого иммунитета в процессе презентации антигена [134].

Врожденный иммунитет – система быстрого реагирования на инфекционный агент, обеспечивающая необходимое время для запуска адаптивного иммунного ответа [128]. Различные факторы обусловливают тяжесть течения инфекции, и врожденному иммунитету принадлежит центральная роль в предотвращении проникновения вируса в клетку,

трансляции вирусной иРНК и репликации вирусного генома; выявлении и уничтожении инфицированных клеток; «инструктировании» системы приобретенного иммунитета [80, 87, 99]. Первоначально эволюционно-консервативные молекулярные структуры вируса – молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном (англ. pathogen-associated molecular patterns/PAMP) – обнаруживаются паттерн-распознающими рецепторами (англ. pattern recognition receptor/PRR), к которым, в частности, относятся toll-подобные рецепторы (toll-like receptors/TLR), индуцируемые ретиноевой кислотой рецепторы, подобные индуцибельному гену-I (англ. retinoic acid-inducible gen RIG1-like receptors/RLRs), нуклеотидсвязывающие олигомерные рецепторы (англ. NOD-like receptors/NLR) [85]. Активация этих рецепторов приводит к дальнейшей активации факторов транскрипции, таких как регуляторный фактор интерферона 3 (англ. interferon regulatory factor 3/IRF3) и ядерный фактор NF-kB, что способствует запуску двух основных противовирусных сигнальных путей [25]. Первый путь реализуется через IRF3 и активирует экспрессию интерферонов I и III типов (IFN-α/β и IFN-λ), которые, в свою очередь, приводят к транскрипции интерферон-стимулированных генов. Второй путь осуществляется через NF-kB, который опосредует выработку провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), трансформирующего фактора роста β (англ. transforming growth factor β/TGF-β), интерлейкинов, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, хемокиновых лигандов (англ. chemokine ligand/CCL), CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и индуцирует приток в инфицированную ткань натуральных киллеров, дендритных клеток, нейтрофилов и макрофагов, что в условиях адекватного иммунного ответа способствует распознаванию патогенных микроорганизмов и эффективной элиминации вируса из организма [104].

В случае выхода из строя механизмов врожденного иммунитета активируется второе звено – приобретенный иммунитет, где ключевая роль

принадлежит антителопродуцирующим В-лимфоцитам, CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ Т-лимфоцитам (Т-киллеры).

Способность CD4+ Т-лимфоцитов в зависимости от цитокинового микроокружения дифференцироваться в различные субпопуляции обеспечивает им координирующую функцию. Для эффективного противовирусного ответа наиболее важны Th1-клетки, продуцирующие интерферон-гамма (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Эти цитокины стимулируют активность макрофагов, усиливают цитотоксический потенциал CD8+ Т-клеток и способствуют продукции В-клетками вируснейтрализующих антител класса IgG [74, 137]. Фолликулярные Т-хелперы (Tfh) являются незаменимыми участниками процесса созревания аффинности антител и формирования В-клеточной памяти в герминативных центрах лимфоидных органов [47]. В то же время, регуляторные Т-клетки (Tregs) стремятся сдержать избыточную иммунную реакцию, предотвращая повреждение собственных тканей, тогда как неконтролируемая активность Th2 или Th17 клеток может способствовать развитию нежелательного воспаления [109, 160].

Не менее важны CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, чья основная миссия – распознавание и уничтожение инфицированных вирусом клеток посредством высвобождения цитотоксических гранул (перфорина и гранзимов) или индукции апоптоза через Fas/FasL-взаимодействие, тем самым ограничивая репликацию и распространение вируса. SARS-CoV-2-специфические CD8+ Т-клетки, нацеленные на различные вирусные белки, обнаруживаются у большинства пациентов и играют решающую роль в клиренсе инфекции [124, 169]. Однако при тяжелом течении COVID-19 Т-клеточное звено иммунитета часто демонстрирует признаки глубокой дисрегуляции. Характерной чертой является выраженная лимфопения, особенно затрагивающая как CD4+, так и CD8+ Т-клетки, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [108, 117]. Оставшиеся Т-лимфоциты могут

находиться в состоянии функционального истощения, о чем свидетельствует повышенная экспрессия ингибиторных рецепторов, таких как PD-1, TIM-3 и LAG-3, и снижение их пролиферативного и цитотоксического потенциала [28, 53]. Наряду с истощением, может наблюдаться и гиперактивация определенных Т-клеточных субпопуляций, вносящих свой вклад в развитие «цитокинового шторма» за счет избыточной продукции провоспалительных медиаторов [108].

Параллельно с Т-клеточным ответом активируется гуморальное звено, опосредованное В-лимфоцитами и продукцией антител. Вскоре после инфицирования начинается синтез SARS-CoV-2-специфических иммуноглобулинов: сначала IgM, а затем IgG и IgA, достигающих пиковых концентраций через несколько недель [175]. Ключевое значение имеют вируснейтрализующие антитела, которые, связываясь преимущественно с рецептор-связывающим доменом (RBD) S-белка вируса, блокируют его взаимодействие с клеточным рецептором АПФ2 и предотвращают проникновение вируса в клетку [163]. Особое значение имеет мукозальный иммунитет, где секреторный IgA (sIgA) на поверхности слизистых оболочек дыхательных путей служит первой линией защиты, нейтрализуя вирус на входных воротах инфекции [148]. Ввиду того, что новые варианты SARS-CoV-2 возникают в условиях сформированной переболевшими или вакцинированными иммунной прослойки, им свойственно наличие мутаций, обеспечивающих ускользание от иммунного ответа человека. В такой ситуации существующие у человека антитела, способные нейтрализовать ранние варианты, оказываются ненейтрализующими для новых вариантов вируса. Такие антитела могут участвовать в антителозависимом усилении инфекции (англ. Antibody-dependent enhancement/ADE) и усугублять симптомы заболевания или, наоборот, обеспечивать частичную защиту от заболевания или смягчать его проявления посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности [6]. Хотя убедительных клинических

доказательств значимой роли ADE при COVID-19 на данный момент недостаточно, такая возможность теоретически существует и продолжает изучаться [96]. Успешное разрешение инфекции или эффективная вакцинация приводят к формированию долгосрочной иммунологической памяти, представленной как Т-, так и В-клетками памяти. Большинство переболевших COVID-19 развивают SARS-CoV-2-специфические В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки в костном мозге, а также Т-клетки памяти (CD4+ и CD8+), которые могут персистировать месяцами и годами. Эти клетки обеспечивают быструю и усиленную реакцию при повторной встрече с вирусом, способствуя защите от тяжелого заболевания, в том числе и при инфицировании новыми вариантами SARS-CoV-2 [48]. Процесс созревания аффинности В-клеток памяти в герминативных центрах продолжается длительное время, что может приводить к выработке антител с более высокой аффинностью и широтой нейтрализующей активности [41, 157].

Пандемия COVID-19 также подчеркнула сложные и многогранные взаимосвязи между вирусными инфекциями и аутоиммунными состояниями, в частности, ревматическими заболеваниями [67]. Иммунный ответ на SARS-CoV-2 характеризуется не только продукцией защитных антител и активацией Т-клеточного иммунитета, но и потенциальной дисрегуляцией, которая может иметь значительные последствия для пациентов с существующими РЗ или даже провоцировать развитие аутоиммунных феноменов de novo [159].

Инфекция SARS-CoV-2 может нарушать иммунную толерантность и способствовать развитию аутоиммунитета через несколько механизмов [24]. Во-первых, рассматривается молекулярная мимикрия, при которой структурное сходство между вирусными белками (например, S-белком или нуклеокапсидным белком SARS-CoV-2) и собственными антигенами организма может приводить к перекрестной реактивности иммунной системы

и атаке на собственные ткани [130]. Во-вторых, интенсивное воспаление и повреждение тканей, вызванные вирусом, могут приводить к высвобождению и экспозиции скрытых внутриклеточных аутоантигенов (механизм распространения эпитопов и активации в присутствии свидетеля), которые в обычных условиях недоступны для иммунной системы, запуская аутоиммунный ответ [54].

Также сообщалось о появлении широкого спектра аутоантител de novo у пациентов, перенесших COVID-19, даже у тех, у кого ранее не было диагностированных РЗ. К ним относятся антинуклеарные антитела (англ. antinuclear antibodies/ANA), антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA), антифосфолипидные антитела (англ. antiphospholipid antibodies/aPL), антицитоплазматические антитела к нейтрофилам (АНЦА), ревматоидный фактор (РФ) и др. [79, 126, 145]. Наличие этих аутоантител может быть транзиторным, но в некоторых случаях они могут персистировать и ассоциироваться с развитием клинически выраженных РЗ, таких как СКВ-подобные синдромы, васкулиты или артриты [11]. У пациентов с уже существующими РЗ инфекция SARS-CoV-2 может приводить к обострению основного заболевания, что, вероятно, связано с дополнительной стимуляцией иммунной системы [62]. Кроме того, сам вирус или иммунный ответ на него могут имитировать симптомы РЗ, создавая трудности в дифференциальной диагностике [138]. Наконец, феномен постковидного синдрома (англ. Long COVID), характеризующийся широким спектром персистирующих симптомов, включая артралгии, миалгии, усталость и утомление, часто имеет схожие проявления РЗ, что поднимает вопросы о долгосрочных аутоиммунных или последствиях инфекции SARS-CoV-2 [112].

Таким образом, иммунопатогенез COVID-19 демонстрирует многочисленные точки пересечения с механизмами развития ревматических заболеваний, включая гипериммунный ответ и индукцию аутоиммунитета.

Дальнейшее изучение этих связей имеет решающее значение для понимания долгосрочных последствий пандемии и разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике как самого COVID-19, так и связанных с ним ревматических проявлений.

1.4. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции

Клиническая картина COVID-19 характеризуется широким спектром проявлений, от бессимптомного течения до тяжелой вирусной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [83]. Инкубационный период COVID-19 варьирует, но в среднем составляет от 4 до 6 дней, хотя может достигать 14 дней и более в некоторых случаях [83, 93]. Наиболее частыми начальными симптомами являются лихорадка, сухой кашель и повышенная утомляемость. Также часто сообщается о миалгии, артралгии, головной боли, боли в горле и заложенности носа [102]. Особое внимание привлекли такие специфические симптомы, как внезапная потеря обоняния (аносмия) и/или вкуса (агевзия), которые могут выступать единственным проявлением инфекции, особенно у молодых пациентов с легким течением [94]. Гастроинтестинальные симптомы, включая диарею, тошноту и рвоту, также встречаются у значительной доли пациентов и иногда могут предшествовать респираторным проявлениям [113].

Большинство инфицированных (около 80-90%) переносят заболевание в легкой или умеренной форме, которая может напоминать обычную острую респираторную вирусную инфекцию или протекать бессимптомно [149]. Однако примерно у 15-20% пациентов развивается тяжелое течение заболевания, требующее госпитализации и кислородной поддержки, в основном из-за развития пневмонии. Около 5% случаев классифицируются как критические, характеризующиеся развитием ОРДС, сепсиса, септического шока и/или полиорганной дисфункции, что требует интенсивной терапии и часто ИВЛ [103].

Прогрессирование до тяжелой формы обычно происходит на второй неделе заболевания, при этом одышка является ключевым симптомом, указывающим на ухудшение состояния и развитие пневмонии [172]. Факторы риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода включают пожилой возраст (старше 60-65 лет), мужской пол и наличие сопутствующих хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет, хронические заболевания легких (например, ХОБЛ, бронхиальная астма), ожирение, хроническая болезнь почек и иммунодефицитные состояния (первичные или вторичные) [100, 123].

Лабораторные изменения при COVID-19 могут включать лимфопению (особенно у пациентов с тяжелым течением), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина и D-димера, причем высокие уровни последних часто ассоциируются с худшим прогнозом [77, 152]. Рентгенография и, особенно, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки часто выявляют характерные изменения в виде двусторонних разнокалиберных изменений по типу «матового стекла», преимущественно в периферических и базальных отделах легких, даже у пациентов со среднетяжелым течением инфекции [133, 140].

У детей COVID-19 чаще протекает в более легкой форме по сравнению со взрослыми, с меньшей частотой госпитализаций и летальных исходов [58]. Тем не менее, у детей также описаны случаи тяжелого течения, включая развитие мультисистемного воспалительного синдрома (англ. Multisystem inflammatory syndrome in children/MIS-C), ассоциированного с SARS-CoV-2 с полиорганным поражением, часто требующим госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [65].

1.5. Профилактика новой коронавирусной инфекции в условиях иммуносупрессивной терапии

Профилактика COVID-19 является ключевым моментом в борьбе с

пандемией и включает в себя комплексный набор мер, направленных на снижение риска заражения и распространения вируса SARS-CoV-2. Эти меры можно условно разделить на индивидуальные и общественные, специфические и неспецифические, причем наиболее эффективным подходом является их комбинация [86, 143].

Центральное место в стратегии профилактики заняла вакцинация. Разработка и внедрение нескольких видов вакцин (мРНК-вакцины, векторные вакцины, инактивированные вакцины) продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении тяжелого течения заболевания, госпитализаций и смертельных исходов, вызванных COVID-19 [88, 170]. Вакцинация также способствует снижению общей вирусной нагрузки в популяции и, следовательно, может уменьшать вероятность передачи вируса, хотя и не устраняет ее полностью [61]. Несомненно, пациенты с коморбидной патологией, в том числе с РЗ, являются приоритетной группой для вакцинации. Однако у больных, получающих иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты, иммунологический ответ может быть недостаточно высоким [66]. При этом возможно обострение основного заболевания в связи с повышением после вакцинации секреции интерферона-гамма, являющегося одним из ключевых провоспалительных цитокинов, играющих ведущую роль в патогенезе ревматических заболеваний [82]. Таким образом, применение активной иммунизации у этого контингента пациентов весьма ограничено, а мерой профилактики COVID-19 может стать пассивная иммунизация препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2.

Комбинация из двух длительно действующих моноклональных антител – тиксагевимаба и цилгавимаба – один из наиболее известных препаратов, получивших разрешение на экстренное использование от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

США (FDA) и других регуляторных органов для доконтактной профилактики COVID-19.

Тиксагевимаб и цилгавимаб специально модифицированные антитела с целью увеличения их периода полувыведения, что позволяло обеспечивать защиту в течение нескольких месяцев после одной инъекции [98].

В клиническом исследовании III фазы PROVENT приняли участие более 5000 пациентов из 87 центров США, Великобритании, Испании, Франции, Бельгии. Более чем у 75% участников исследования диагностированы хронические заболевания: хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет I и II типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, злокачественные новообразования и другие. Средняя длительность наблюдения составила 196 дней. Анализ результатов исследования показал высокую протективную эффективность препарата тиксагевимаб+цилгавимаб – риск развития симптоматического COVID-19 снизился на 83%. Симптомы COVID-19 возникли у 11/3441(0,3%) добровольцев, получавших тиксагевимаб + цилгавимаб (основная группа), и у 31/1731 (1,8%) – плацебо (группа плацебо).

В основной группе по итогам наблюдения за шесть месяцев случаев тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов не зафиксировано. В группе плацебо зарегистрировано пять случаев тяжёлого течения заболевания, семь случаев госпитализаций и два летальных исхода. Результаты исследования показали хороший профиль безопасности и переносимости препарата тиксагевимаб+цилгавимаб. Наиболее распространенное нежелательное явление – реакция в месте инъекции, развившаяся у 2,4% и 2,1% участников основной группы и группы плацебо, соответственно. Данные дополнительного анализа фармакокинетики препарата показали, что его концентрация в сыворотке крови сохранялась в течение шести месяцев после введения, что подтверждает обеспечение долгосрочной защиты от COVID-19 [98]. Быстрая эволюция SARS-CoV-2

обусловливает постоянную проблему «гонки вооружений» между разработкой терапевтических и профилактических моноклональных антител и изменчивостью вируса [165]. Текущие и будущие усилия в этой области сосредоточены на идентификации и разработке моноклональных антител нового поколения, обладающих более широким спектром нейтрализующей активности против различных вариантов SARS-CoV-2, или, нацеленных на более консервативные участки вируса, менее подверженных мутациям.

Таким образом, анализ доступных нам литературных источников позволил сделать следующее заключение:

- дети с ревматическими заболеваниями, получающие глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты, несомненно, относятся к группе риска развития COVID-19, обострения основного заболевания и потенциально фатального осложнения – вторичного гемофагоцитарного синдрома, центральным звеном в котором является интерферон-гамма;

- невозможность вакцинации, делает весьма актуальным проведение пассивной иммунизации нейтрализующими моноклональными антителами к SARS-CoV-2 с целью предотвращения заболевания новой короновирусной инфекцией детей с ревматическими заболеваниями.

В доступной литературе мы не встретили исследований, посвященных оценке эффективности, безопасности и влияния на течение основного заболевания пассивной иммунизации против COVID-19 моноклональными антителами к SARS-CoV-2 у пациентов детского возраста с ревматическими болезнями: юношеским артритом, системными поражениями соединительной ткани (системная красная волчанка, юношеский дерматомиозит, ювенильная склеродермия, системные васкулиты), получающих глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Условия проведения

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева). Сбор данных осуществлялся в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.П. Фисенко), в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов через 3, 6 и 9 месяцев после проведения доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб).

2.2. Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование

1. Установленный диагноз ревматического заболевания.
2. Возраст от 12 до 17 лет 11 мес., масса тела не менее 40 кг.
3. Дети, не вакцинированные от SARS-CoV-2.
4. Дети, неинфицированные SARS-CoV-2 (отсутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, проведенным не позднее, чем за 48 ч до включения в исследование) и, насколько известно, не контактировавшие с лицом, инфицированным SARS-CoV-2; имеющие умеренное и тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния и/или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов.

Критерии невключения пациентов в исследование

1. Возраст младше 12 и старше 18 лет, масса тела менее 40 кг.

2. Вакцинация от SARS-CoV-2.

3. Подтвержденная инфицированность SARS-CoV-2 (ПЦР+ и/или положительный экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2), и/или наличие контакта с лицом, инфицированным SARS-CoV-2.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/ рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

2.3. Участники исследования

В исследование включены 300 пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями, проходивших обследование и лечение с мая 2022 г. по май 2024 г. в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей; клиническая база кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета).

2.4. Схемы применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Доконтактную профилактику новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 тиксагевимаб+цилгавимаб проводили однократно в дозе 300 мг (150 мг тиксагевимаба + 150 мг цилгавимаба) или 600 мг (300 мг тиксагевимаба + 300 мг цилгавимаба) в 76/300 (25%) и 224/300 (75%) случаев соответственно. Эскалация дозировки препарата до 600 мг проведена в июле 2022 г. в соответствии с рекомендациями компании-производителя, основанными на результатах клинических исследований эффективности и безопасности тиксагевимаб+цилгавимаб в условиях эволюции вируса SARS-CoV-2 [55]. В 290/300 (97%) случаев препарат вводили путем двух последовательных внутримышечных инъекцией, в 10/300 (3%) – выбран внутривенный путь

введения в связи с риском развития нежелательных местных явлений после внутримышечных инъекций у детей с ювенильным дерматомиозитом.

2.5. Анализируемые показатели

1. Демографические характеристики пациентов с ревматическими заболеваниями: юношеским артритом (юношеский артрит без системных проявлений (ЮА), юношеский артрит с системным началом (сЮА), юношеский анкилозирующий спондилит (ЮАС)) и системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), юношеский дерматомиозит (ЮДМ), ювенильная склеродермия (ЮСД), системный васкулит (СВ)): пол, возраст дебюта ревматического заболевания, возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19.

2. Длительность ревматического заболевания (ЮА, ЮАС, СКВ, ЮДМ, ЮСД, СВ) до проведения доконтактной профилактики COVID-19.

3. Факт перенесенной новой коронавирусной инфекции в анамнезе у пациентов с ревматическими заболеваниями (ЮА, ЮАС, СКВ, ЮДМ, ЮСД, СВ): до или после дебюта ревматического заболевания, степень тяжести COVID-19, факт отмены противоревматической терапии и обострения основного заболевания на фоне/после перенесенной COVID-19
и отмены противоревматической терапии.

4. Противоревматическая терапия у пациентов с ревматическими заболеваниями (ЮА, ЮАС, СКВ, ЮДМ, ЮСД, СВ) предшествующая, на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19.

5. Доля пациентов с ревматическими заболеваниями (ЮА, ЮАС, СКВ, ЮДМ, ЮСД, СВ) в стадии ремиссии и обострения на момент и через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19.

Эффективность двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Оценивались:

- частота развития новой коронавирусной инфекции, подтвержденной результатами лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР или антигена SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб;

- тяжесть течения COVID-19;

- частота развития и тяжесть течения вГФС.

Безопасность двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Оценивались:

- влияние пассивной иммунизации на активность ревматичского заболевания;

- количество и тяжесть нежелательных явлений, непосредственно связанных с введением препарата тиксагевимаб+цилгавимаб.

Влияние доконтактной профилактики на активность ревматических заболеваний

Ювенильный идиопатический артрит (ювенильный артрит)

- Индекс активности болезни JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) рассчитывали в 71 суставе как сумму:

— числа суставов с активным артритом;

— числа баллов по визуальной аналоговой шкале врача (ВАШ врача), где см приравнивали к баллам: 0 см – минимальная активность, 10 см – максимальная активность;

— числа баллов по визуальной аналоговой шкале пациента (ВАШ родителя/пациента), где см приравнивали к баллам: 0 см – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние;

— показателя скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по шкале от 0 до 10 баллов: нормализованное значение СОЭ менее 20 мм/ч оценивали, как 0, более 120 мм/ч – как 10 баллов.

Итоговый индекс JADAS71 рассчитывали, как сумму всех показателей (0-101) [43].

Ювенильный (юношеский) анкилозирующий спондилит (энтезит-ассоциированный артрит)

- Индекс активности юношеского анкилозирующего спондилита JSpADA (Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index) рассчитывали, как сумму:

— числа суставов с активным артритом (отсутствие суставов с активным артритом – 0 баллов, 1-2 сустава с активным артритом – 0,5 баллов, более 2 суставов с активным артритом – 1 балл);

— числа активных энтезитов (отсутствие активных энтезитов – 0 баллов, 1-2 активных энтезита – 0,5 баллов, более 2 активных энтезитов – 1 балл);

— числа баллов по визуальной аналоговой шкале пациента (ВАШ родителя/пациента), где 0 см – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали к баллам;

— показателя СОЭ (нормальное значение СОЭ менее 20 мм/ч оценивали, как 0 баллов, значение 21-39 мм/ч – 0,5 баллов, значение более 40 мм/ч – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от длительности утренней скованности (длительность утренней скованности менее 15 мин оценивали, как 0 баллов, более 15 мин – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от наличия клинических признаков сакроилиита по результатам теста Патрика и оценки воспалительной боли в спине (отсутствие клинических признаков сакроилиита оценивали, как 0 баллов, наличие – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от наличия увеита (отсутствие увеита оценивали, как 0 баллов, наличие – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от амплитуды сгибания поясничного отдела позвоночника по результатам теста Шобера (результат Теста Шобера более 2 см оценивали, как 0 баллов, менее 2 см – 1 балл).

Итоговый индекс JSpADA рассчитывали, как сумму всех показателей (0-8) [147].

Системная красная волчанка

- Индекс активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) рассчитывали, как сумму:

— числа баллов в зависимости от наличия признаков поражения ЦНС – судороги, психоз, синдром органического поражения головного мозга, зрительные нарушения, расстройства со стороны черепно-мозговых нервов (ЧМН), головная боль, острое мозговое нарушение мозгового кровообращения (отсутствие каждого из признаков оценивали, как 0 баллов, наличие – 8 баллов);

— числа баллов в зависимости от наличия признаков васкулита (отсутствие признаков васкулита оценивали, как 0 баллов, наличие – 8 баллов);

— числа баллов в зависимости от наличия признаков артрита (наличие менее 2 суставов с активным артритом оценивали, как 0 баллов, более 2 суставов – 4 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия признаков миозита (отсутствие признаков миозита оценивали, как 0 баллов, наличие – 4 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия признаков поражения почек – цилиндрурия, гематурия, протеинурия, пиурия (отсутствие каждого из признаков оценивали, как 0 баллов, наличие – 4 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия высыпаний на коже (отсутствие признаков миозита оценивали, как 0 баллов, наличие – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия алопеции (отсутствие алопеции оценивали, как 0 баллов, наличие – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия язв слизистых оболочек (отсутствие язв слизистых оболочек оценивали, как 0 баллов, наличие – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия плеврита (отсутствие плеврита оценивали, как 0 баллов, наличие – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия перикардита (отсутствие перикардита оценивали, как 0 баллов, наличие – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия низкого уровня комплемента (нормальные значения С3 и С4 оценивали, как 0 баллов, снижение С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия повышения уровня антител к ДНК (нормальное значение титра антител к ДНК оценивали, как 0 баллов, повышение титра – 2 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия лихорадки (отсутствие лихорадки оценивали как 0 баллов, наличие лихорадки > 38^{o}C – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от наличия тромбоцитопении (нормальное число тромбоцитов оценивали, как 0 баллов, снижение числа тромбоцитов менее 100 тыс/мкл – 1 балл);

— числа баллов в зависимости от наличия лейкопении (нормальное число лейкоцитов оценивали, как 0 баллов, снижение числа лейкоцитов менее 3 тыс/мкл – 1 балл);

Итоговую оценку SELENA-SLEDAI рассчитывали, как сумму всех показателей (0-105) [131].

Системный склероз

- Индекс тяжести течения системного склероза по шкале J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score) рассчитывали, как сумму:

— числа баллов в зависимости от показателей гемоглобина и индекса массы тела (ИМТ) (ИМТ норма, Hb>115 г/л – 0 баллов, ИМТ<1-го перцентиля, Hb 110-114 г/л – 1 балл, ИМТ<2-го перцентиля, Hb 90-99 г/л – 2 балла, ИМТ<30го перцентиля, Hb 70-89 г/л – 3 балла, ИМТ<4-го перцентиля, Hb<70 г/л – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от выраженности синдрома Рейно (отсутствие синдрома Рейно оценивали, как 0 баллов, синдром Рейно, требующий применения вазодилататоров – 1 балл, наличие шрамов на кончиках пальцев – 2 балла, наличие язв на кончиках пальцев – 3 балла, наличие гангрены пальцев – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от значения индекса Роднана (modified Rodnan Skin Score – mRSS) (mRSS=0 – 0 баллов, mRSS=1-14 – 1 балл, mRSS=15-29 – 2 балла, mRSS =30-39 – 3 балла, mRSS>40 – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от наличия поражения суставов (без вовлечения суставов – 0 баллов, ограничение объема движений в суставах – 1 балл, артрит/тендинит – 2 балла);
— числа баллов в зависимости от оценки мышечной силы по шкале CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) (нормальная проксимальная мышечная сила – 0 баллов; CMAS 39-51 – 1 балл; CMAS 26-38 – 2 балла; CMAS 13-25 – 3 балла; CMAS 0-12 – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от наличия поражения желудочно-кишечного тракта (отсутствие изменений по результатам эзофагогастродуоденоскопии - ЭГДС – 0 баллов, диспепсия, гипокинезия дистальной трети пищевода – 1 балл, гипокинезия средней и верхней третей пищевода – 2 балла, синдром мальабсорбции – 3 балла, необходимость в парентеральном питании – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от наличия поражения дыхательной системы по результатам оценки диффузионной способности легких для монооксида углерода (ДСЛСО), форсированной жизненной емкости

легких (ФЖЕЛ), систолического давления в легочной артерии (sPAP), результатов компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ДСЛСО>80%, ФЖЕЛ>80%, КТ норма, sPAP<30 мм рт. ст. – 0 баллов, ДСЛСО>70-79%, ФЖЕЛ>70-79%, «матовые стекла» по КТ, sPAP 31-45 мм рт. ст. – 1 балл, ДСЛСО>50-69%, ФЖЕЛ>50-69%, «сотовое легкое» по КТ, sPAP 46-75 мм рт. ст. – 2 балла, ДСЛСО<50%, ФЖЕЛ<50%, «фиброз» по КТ, sPAP>5 мм рт. ст. – 3 балла, зависимость от О2 – 4 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия поражения сердечно-сосудистой системы по результатам ЭКГ и оценки фракции выброса сердца (ФВ) (отсутствие изменений по данным ЭКГ, ФВ>50% - 0 баллов, нарушения проводимости по данным ЭКГ, ФВ>45-49% - 1 балл, аритмия, ФВ>40-44% – 2 балла, аритмия, требущая лечения, ФВ>30-39% - 3 балла, сердечная недостаточность, ФВ<30% - 4 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия поражения почек по результатам оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКФ>90 мл/1,73 м2/мин – 0 баллов, СКФ 75-89 мл/1,73 м2/мин – 1 балл, СКФ 50-74 мл/1,73 м2/мин – 2 балла, СКФ 10-49 мл/1,73 м2/мин – 3 балла, почечная недостаточность – 4 балла).

Итоговую оценку J4S рассчитывали, как сумму всех показателей (0-40) [91].

Юношеский дерматомиозит

- Индекс активности юношеского дерматомиозита по шкале DAS (Disease activity score) рассчитывали, как сумму:

— числа баллов в зависимости от функционального класса (функционирует нормально – 0 баллов, устает после прогулки, общая слабость – 1 балл, нуждается в помощи при ходьбе по лестнице и в ежедневной активности – 2 балла, нуждается в перемещении на инвалидном кресле – 3 балла);

— числа баллов в зависимости от наличия слабости мышц шеи (нормальную силу мышц шеи оценивали, как 0 баллов, наличие слабости мышц шеи – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия слабости мышц живота (нормальную силу мышц живота оценивали, как 0 баллов, наличие слабости мышц живота – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия слабости мышц верхних конечностей (нормальную силу мышц верхних конечностей оценивали, как 0 баллов, наличие слабости мышц верхних конечностей – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия слабости мышц нижних конечностей (нормальную силу мышц нижних конечностей оценивали, как 0 баллов, наличие слабости мышц нижних конечностей – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия симптома Говерса (отсутствие симптома Говерса оценивали, как 0 баллов, наличие симптома Говерса – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия нарушения походки (отсутствие нарушения походки оценивали, как 0 баллов, наличие нарушения походки – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия затруднения глотания (отсутствие затруднения глотания оценивали, как 0 баллов, наличие затруднения глотания – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия ринолалии (отсутствие ринолалии оценивали, как 0 баллов, наличие ринолалии – 1 балл);
— числа баллов в зависимости от наличия поражения кожи (отсутствие признаков поражения кожи – 0 баллов, атрофические изменения – 1 балл, слабая эритема – 2 балла, умеренная эритема – 3 балла, тяжелая эритема – 4 балла);
— числа баллов в зависимости от распространенности кожного синдрома (отсутствие признаков поражения кожи – 0 баллов, околосуставные

изменения – 1 балл, разгибательные поверхности конечностей, симптом «шали» – 2 балла, вовлечение туловища – 3 балла);

- числа баллов в зависимости от наличия признаков васкулита (отсутствие признаков васкулита оценивали, как 0 баллов, наличие – 1 балл);
- числа баллов в зависимости от выраженности симптома Готтрона (отсутствие симптома Готтрона оценивали, как 0 баллов, слабый – 1 балл, умеренный – 2 балла, тяжелый – 3 балла).

Итоговую оценку DAS рассчитывали, как сумму всех показателей (0-20) [29].

Системные васкулиты

- Индекс активности васкулита по шкале PVAS (Paediatric Vasculitis Activity Score) рассчитывали, как сумму постоянных показателей болезни и впервые выявленных признаков:

- общие симптомы (миалгия, артралгия или артрит, лихорадка выше 38о С, потеря в весе более 5%);
- кожные покровы (полиморфная экзантема, ливедо, панникулит, пурпура, кожные узелки, инфаркт (поражение края ногтя, осколочное кровоизлияние), язва (полнослойный некроз), гангрена (обширный некроз), другие кожные васкулиты);
- слизистые оболочки/глаза (язвы/гранулемы во рту, язвы гениталий, воспаление слюнных или слезных желез, значительный экзофтальм, эписклерит, конъюнктивит/блефарит/кератит, увеит, «затуманенное» зрение, внезапная потеря зрения, васкулит сетчатки/тромбоз сосудов сетчатки/ретинальные экссудаты/кровоизлияния);
- уши, нос и горло (выделения из носа/корки/язвы/гранулема, поражение околоносовых пазух, подсвязочный стеноз/охриплость/стридор, кондуктивная тугоухость, сенсоневральная тугоухость);

— дыхательная система (хрипы или одышка с затруднением выдоха, эндобронхиальное/эндотрахеальное поражение, узелки или полости, плевральный выпот/плеврит, инфильтрат, массивное кровохарканье/альвеолярное кровотечение, дыхательная недостаточность);

— сердечно-сосудистая система (отсутствие пульса, шумы над доступными для аускультации артериями, несоответствие АД, перемежающаяся хромота конечностей, ишемическая сердечная боль, кардиомегалия, застойная сердечная недостаточность, поражение клапана сердца, перикардит);

— органы брюшной полости (боль в животе, перитонит, кровь в стуле или диарея с кровью, ишемия кишечника);

— почки (гипертензия выше 95-го центиля (по росту), протеинурия более 0,3 г/24 ч, гематурия более 2-5 эритроцитов в поле зрения или слепки эритроцитов, снижение СКФ, повышение креатинина более 10% или снижение клиренса креатинина более 25%);

— нервная система (головная боль, менингит/энцефалит, органическое заболевание головного мозга/когнитивная дисфункция, судороги (не гипертонические), инсульт, поражение спинного мозга, паралич спинного мозга, паралич черепных нервов, периферическая сенсорная нейропатия, моторная множественный мононеврит).

Итоговую оценку PVAS рассчитывали, как сумму всех постоянных показателей (0-34) и впервые выявленных признаков (0-63) [56].

2.6. Источники данных

Источником данных являлись электронные медицинские карты пациентов ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва). Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинико-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После

выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

2.7. Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (протокол № 13-25 от 05.06.2025 года). Родители всех пациентов и пациенты в возрасте 15 лет и старше предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях. При проведении доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции получено согласие законного представителя пациента и пациента в возрасте 15 лет и старше на применение препарата тиксагевимаб+цилгавимаб (назначение препарата off-label).

2.8. Методы статистической обработки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 26.0 (IBM, США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), минимальных и максимальных значений [min; max]. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Изменение количественных и качественных показателей в связанных выборках анализировали с использованием критериев Вилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon Signed Ranks Test) (при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя) и Мак-Нимара соответственно. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

2.9. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

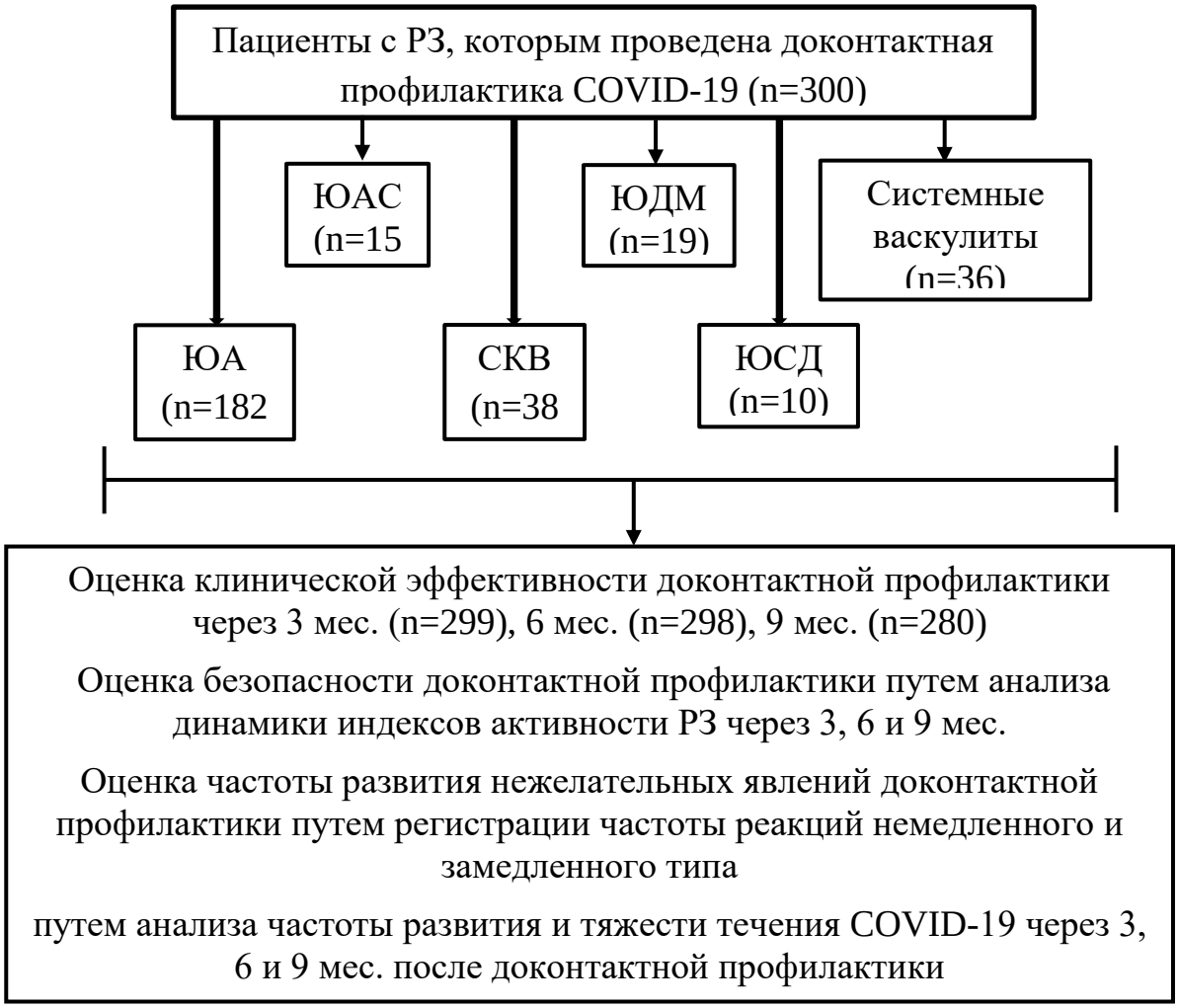


Рис. 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая эффективность доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать демографическую и клиническую характеристику пациентов с ревматическими заболеваниями (ЮА, ЮАС, СКВ, ЮДМ, ЮСД, СВ), которым проведена доконтактная профилактика COVID-19.

2. Провести анализ противоревматической терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19.

3. Оценить клиническую эффективность доконтактной профилактики через 3, 6 и 9 мес. после ее проведения путем анализа частоты развития и тяжести течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19

Характеристика пациентов с РЗ, включенных в исследование, на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 представлена в табл. 1.

В исследование включены 300 пациентов с РЗ, из них 194 (64,7%) девочки и 106 (35,3%) мальчиков в возрасте от 12 до 18 лет, Me возраста составила 14,77 (13,21; 16,21) г.; 146/300 (48,7%) – в стадии обострения, 154/300 (51,3%) – ремиссии; 197/300 (65,7%) пациентов с юношеским артритом (ЮА) (10/197 (5,1%) – с юношеским ревматоидным артритом (серопозитивным), 53/197 (26,9%) – с юношеским артритом с системным началом, 78/197 (39,6%) – с юношеским полиартритом (серонегативным), 41/197 (20,8%) – с пауциартикулярным юношеским артритом), 15/197 (7,6%) – с юношеским анкилозирующим сподилитом (ЮАС)); 103/300 (34,3%)

пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (38/103 (36,9%) пациентов – с системной красной волчанкой (СКВ), 10/103 (9,7%) – с ювенильной склеродермией (ЮСД), 19/103 (18,4%) – с юношеским дерматомиозитом (ЮДМ), 36/103 (34,9%) – с различными вариантами системного васкулита (21/36 (58,3%) пациент с узелковым полиартериитом, 9/36 (25%) – с гранулематозом с полиангиитом, 6/36 (16,7%) – с синдромом дуги аорты (Такаясу)) (рис. 2).

В ходе исследования у 4/53 (7,5%) пациентов с юношеским артритом с системным началом после получения результатов молекулярно-генетического исследования верифицирован диагноз семейная средиземноморская лихорадка. В течение 3 и 6 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 из исследования выбыли по 1 пациенту (по 1 летальному исходу зарегистрировано у пациентов с сЮА и СКВ), к 9 мес. – 18 пациентов по причине достижения 18-летия:

- к 3 мес. наблюдались 299/300 (99,7%) пациентов (181/182 (99%) – с ЮА, 15/15 (100%) – с ЮАС, 38/38 (100%) – с СКВ, 19/19 (100%) – с ЮДМ, 10/10 (100%) – с ЮСД, 36/36 (100%) – с системными васкулитами)

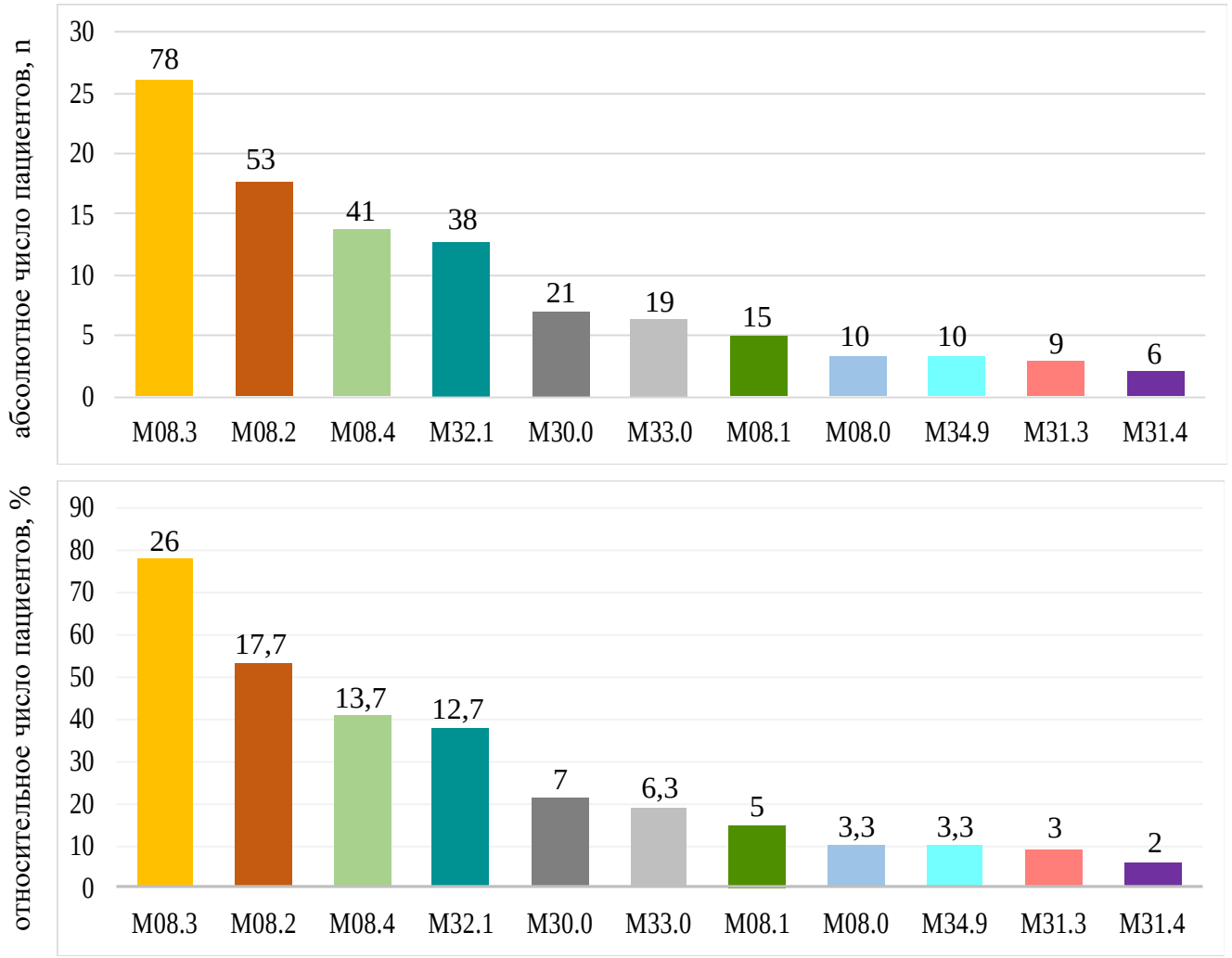
- к 6 мес. наблюдались 298/300 (99,3%) пациентов (181/182 (99%) – с ЮА, 15/15 (100%) – с ЮАС, 37/38 (97%) – с СКВ, 19/19 (100%) – с ЮДМ, 10/10 (100%) – с ЮСД, 36/36 (100%) – с СВ)

- к 9 мес. наблюдались - 280/300 (93,3%) пациентов (172/182 (95%) – с ЮА, 13/15 (87%) – с ЮАС, 34/38 (89%) – с СКВ, 19/19 (100%) – с ЮДМ, 10/10 (100%) – с ЮСД, 32/36 (89%) – с системными васкулитами). Длительность наблюдения пациентов составила 219,75 пациенто/лет.

На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 медиана длительности течения РЗ составила 4,75 (1,96; 9,1) г.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=300

Показатели	**Всего n=300**	**Пациенты с ЮА n=182 (60,7%)**	**Пациенты с ЮАС n=15 (5%)**	**Пациенты с СКВ n=38 (12,7%)**	**Пациенты с ЮСД n=10 (3,3%)**	**Пациенты с ЮДМ n=19 (6,3%)**	**Пациенты с системным васкулитом n=36 (12%)**
Девочки, абс. (%)	194 (64,7)	113 (62,1)	4 (26,7)	31 (81,6)	9 (90,0)	12 (63,2)	25 (69,4)
Мальчики, абс.(%)	106 (35,3)	69 (37,9)	11 (73,3)	7 (18,4)	1 (10,0)	7 (36,8)	11 (30,6)
Возраст дебюта РЗ, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	9,97 (5,08; 12,84) [0,31; 17,64]	7,25 (3,24; 11,75) [0,31; 17,64]	13,57 (11,98; 15,07) [9,07; 15,27]	12,86 (11,42; 13,90) [4,13; 16,58]	7,14 (5,59; 10,80) [3,1; 12,52]	9,40 (5,66; 11,84) [3,07; 16,35]	12,13 (8,04; 14,58) [1,4; 17,62]
Длительность периода между дебютом РЗ и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	4,75 (1,96; 9,10) [0,08; 16,50]	7,03 (3,05; 10,57) [0,08; 16,50]	2,05 (1,17; 3,03) [0,2; 4,18]	1,65 (0,97; 3,72) [0,08; 13,30]	7,16 (4,03; 8,76) [2,95; 10,23]	4,15 (2,71; 6,90) [0,22; 13,5]	2,55 (1,37; 5,47) [0,15; 11,11]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	14,77 (13,21; 16,21) [12,02; 17,98]	14,56 (13; 15,99) [12,02; 17,95]	16,18 (14,04; 17,02) [12,1; 17,91]	15,32 (13,67; 16,68) [12,29; 17,89]	14,77 (13,65; 15,50) [12,25; 16,91]	13,80 (12,75; 15,99) [12,08; 16,95]	15,55 (13,54; 16,86) [12,2; 17,98]
Число пациентов в стадии ремиссии РЗ, абс. (%)	154 (51,3)	107 (58,8)	7 (46,7)	7 (18,4)	1 (10,0)	8 (42,1)	24 (66,7)
Число пациентов в стадии обострения РЗ, абс. (%)	146 (48,7)	75 (41,2)	8 (53,3)	31 (81,6)	9 (90,0)	11 (57,9)	12 (33,3)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	163 (54,0)	98 (53,8)	10 (66,7)	19 (50,0)	7 (70,0)	12 (63,2)	17 (47,2)



M08.0 – юношеский ревматоидный артрит
M08.1 – юношеский анкилозирующий спондилит
M08.2 – юношеский артрит с системным началом
M08.3. – юношеский полиартрит (серонегативный)
M08.4 - пауциартикулярный юношеский артрит
M30.0 – Узелковый полиартериит
M31.3 – Гранулематоз с полиангиитом
M31.4 – Синдром дуги аорты (Такаясу)
M32.1 – Системная красная волчанка
M33.0 – Юношеский дерматомиозит
M34.9 – Системный склероз

Рис. 2. Спектр ревматических заболеваний у пациентов, включённых в исследование, на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=300

До включения в исследование новую коронавирусную инфекцию перенесли 163/300 (54%) пациентов, частота развития COVID-19 за период между началом пандемии и моментом проведения доконтактной профилактики составила 18,7/100 пациенто-лет. У 69/163 (42%) пациентов новая коронавирусная инфекция развилась до дебюта ревматического заболевания: 47/69 (68%) перенесли COVID-19 в легкой, 12/69 (32%) – в среднетяжелой форме с длительной фебрильной лихорадкой.

94/163 (58%) пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию после установления диагноза ревматического заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии, 85/94 (90%) – в легкой форме, 8/94 (9%) – в среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией, 1/94 (1%) – в тяжелой форме с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась 46/94 (49%), продолжена – у 48/94 (51%) пациентов.

Обострение основного заболевания зарегистрировано у 26/94 (27,7%) пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: у 17/26 (65%), которым отменили иммуносупрессивные препараты и у 9/26 (35%) пациентов, которым противоревматическая терапия не отменялась.

Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями представлена в табл. 2.

Противоревматическая терапия на момент доконтактной профилактики проводилась 294/300 (98%) пациентов: 191/294 (65%) – с различными вариантами ЮА (125/191 (65,4%) – с ЮА без системных проявлений, 53/191 (27,7%) – системным ЮА, 13/191 (6,8%) – юношеским анкилозирующим спондилитом) и всем пациентам с СЗСТ – 103/294 (35%) (табл. 2).

Глюкокортикоиды (ГК) получали 131/294 (44,6%) пациентов (пероральные – 107/131 (81,7%), внутривенные – 3/131 (2,3%), пероральные и внутривенные – 21/131 (16,0%)), стандартные синтетические БМПРП (ссБМПРП) – 229/294 (77,9%) пациентов (285 случаев назначения: метотрексата – 104/285 (36,5%), сульфасалазина – 7/285 (2,5%), лефлуномида – 12/285 (4,2%), микофенолата мофетила – 79/285 (28,4%), гидроксихлорохина – 55/285 (19,2%), циклоспорина А – 22/285 (7,7%), азатиоприна – 2/285 (0,7%), колхицина – 4/285 (1,44%)), таргетные синтетические БМПРП (тсБМПРП) – 11/294 (3,7%) пациентов (тофацитиниб – 7/11 (63,6%), упадацитиниб – 4/11 (36,4%) пациентов) (рис. 3). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 применялись у 159/294 (54,1%) пациентов, из них ингибиторы ФНО-альфа – у 82/159 (51,6%), ИЛ-6р – у 36/159 (22,6%), ИЛ-1 – у 20/159 (12,6%), ИЛ-17 – у 6/159 (3,8%), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – у 9/159 (5,7%), ингибитор ИЛ-5 – у 1/159 (0,6%), анти-В-клеточный препарат (белимумаб) – у 5/159 (3,1%) (табл. 2).

На момент проведения пассивной иммунизации у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани значительно чаще, чем у пациентов с ЮА применялись ГК (у 94/103, 91,3%) (37/38 (96,4%) – с СКВ, 18/19 (94,7%) – с ЮДМ, 8/10 (80%) – с ЮСД, 31/36 (86,1%) – с системными васкулитами) и стандартные синтетические БМПРП (у 99/103, 96%) (у 100% пациентов с СКВ и ЮСД, 18/19 (94,7%) – с ЮДМ, 33/36 (91,7%) – с системными васкулитами). ГИБП применялись у 18/103 (17,5%) пациентов с СПЗТ (у 5/38 (13,2%) – с СКВ, у 2/10 (20%) – с ЮСД, у 1/19 (5,3%) с ЮДМ и у 10/36 (27,8%) – с системными васкулитами, селективные иммунодепрессанты – у 4/103 (3,8%) пациентов.

Таблица 2. Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=294

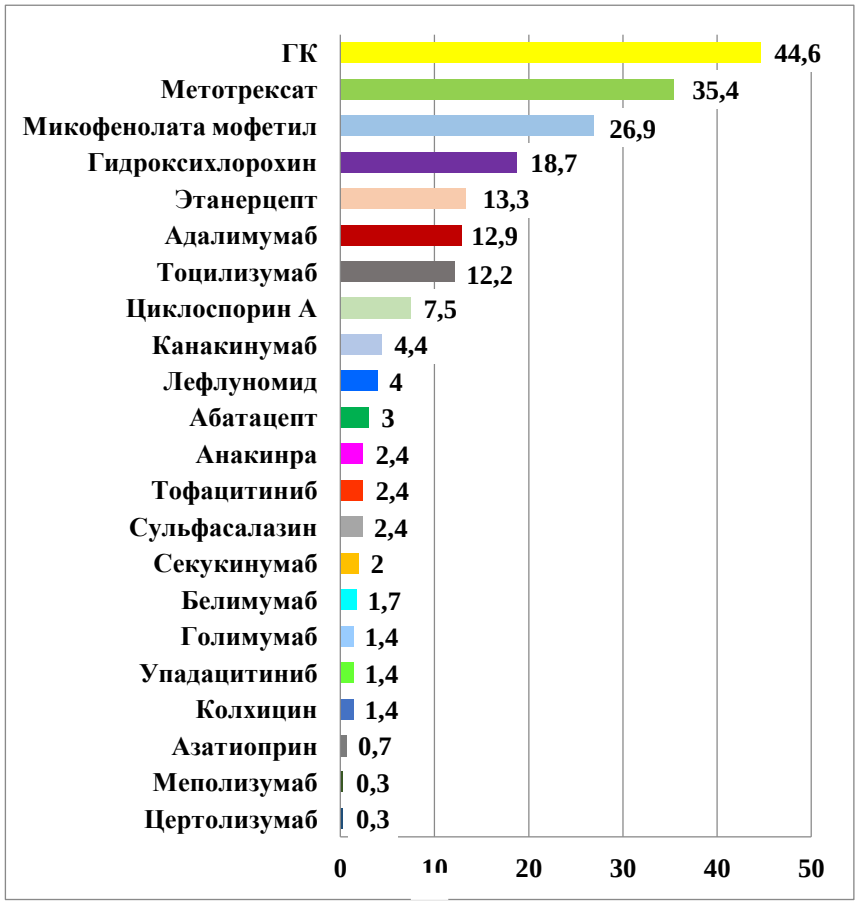
	Всего пациентов n=294		Пациенты с ЮА n=178	Пациенты с ЮАС n=13	Пациенты с СКВ n=38	Пациенты с ЮСД n=10	Пациенты с ЮДМ n=19	Пациенты с системным васкулитом n=36
Препараты	**Число пациентов абс. (%)**	**Дозы, Me (Q1; Q3) [min; max]**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**
Глюкокортикоиды								
ГК:	**131 (44,6)**	-	**35 (19,7)**	**2 (15,4)**	**37 (97,4)**	**8 (80,0)**	**18 (94,7)**	**31 (86,1)**
Пероральные (мг/кг/сут)	128 (43,5)	0,2 (0,15; 0,5) [0,03; 2]	32 (18,0)	2 (15,4)	37 (97,4)	8 (80,0)	18 (94,7)	31 (86,1)
Внутривенные	25 (8,5)	-	13 (7,3)	0 (0,0)	3 (7,9)	1 (10,0)	2 (10,5)	6 (16,7)
Внутрисуставные	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стандартные синтетические БМПРП								
ссБМПРП:	**229 (77,9)**	-	**121 (68,0)**	**9 (23,1)**	**38 (100,0)**	**10 (100,0)**	**18 (94,7)**	**33 (91,7)**
Метотрексат	104 (35,4)	-	80 (44,9)	5 (38,5)	1 (2,6)	7 (70,0)	7 (36,8)	4 (11,1)
Сульфасалазин	7 (2,4)	-	5 (2,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лефлуномид	12 (4,0)	-	12 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Микофенолата мофетил	79 (26,9)	-	3 (1,7)	2 (15,4)	31 (81,6)	6 (60,0)	11 (57,9)	26 (72,2)
Гидроксихлорохин	55 (18,7)	-	2 (1,1)	0 (0,0)	33 (86,8)	6 (60,0)	6 (31,6)	8 (22,2)
Циклоспорин А	22 (7,5)	-	21 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Азатиоприн	2 (0,7)	-	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Колхицин	4 (1,4)	-	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Таргетные синтетические БМПРП								
тсБМПРП:	**11 (3,7)**	-	**7 (3,9)**	**0 (0,0)**	**1 (2,6)**	**1 (10,0)**	**1 (5,3)**	**1 (2,8)**
Тофацитиниб	7 (2,4)	-	6 (3,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Упадацитиниб	3 (1,0)	-	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10)	0 (0,0)	1 (2,8)
Генно-инженерные биологические препараты								
ГИБП:	**159 (54,1)**	-	**132 (74,2)**	**9 (23,1)**	**5 (13,2)**	**2 (20,0)**	**1 (5,3)**	**10 (27,8)**

Таблица 2. Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=294 (продолжение)

	Всего пациентов n=294		Пациенты с ЮА n=178	Пациенты с ЮАС n=13	Пациенты с СКВ n=38	Пациенты с ЮСД n=10	Пациенты с ЮДМ n=19	Пациенты с системным васкулитом n=36
Препараты	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**
Генно-инженерные биологические препараты								
Цертолизумаб	1 (0,3)	-	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Этанерцепт	39 (13,3)	-	35 (19,7)	3 (23,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Адалимумаб	38 (12,9)	-	32 (18,0)	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)
Голимумаб	4 (1,4)	-	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тоцилизумаб	36 (12,2)	-	28 (15,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (16,7)
Канакинумаб	13 (4,4)	-	13 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Анакинра	7 (2,4)	-	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Секукинумаб	6 (2,0)	-	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Абатацепт	9 (3,0)	-	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20)	1 (5,3)	0 (0,0)
Ритуксимаб	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Белимумаб	5 (1,7)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Меполизумаб	1 (0,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)



абсолютное число пациентов, n



относительное число пациентов, %

Рис 3. Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=294

Длительность противоревматической терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 в общей кагорте составила 42 (11,82;86,94) [0,07;197,93] мес.

В группе ЮА ГК применялись реже, чем у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (у 37/191, 19,4%), а ГИБП, напротив, значительно чаще – у 141/191 (73,8%). Ингибиторы ФНО-α применялись преимущественно у пациентов с ЮА без системных проявлений (у 68/129 (54,4%)), ингибиторы ИЛ-6р и ингибиторы ИЛ-1 – с системным ЮА (у 21/53 (40%) и 20/53 (37,7%), соответственно), селективные иммунодепрессанты – у 7/191 (3,7%) пациентов.

От 2 до 4 противоревматических препаратов – комбинации синтетических и биологических БМПРП с ГК (или без) – получали 197/294 (67%) пациентов. На момент доконтактной профилактики чаще всего проводилась монотерапия метотрексатом (39/294 (13%), а самой частой комбинацией противоревматических препаратов являлось сочетание ГК с микофенолатом мофетилом и гидроксихлорохином, которое применялось у 27/294 (9%) пациентов (рис. 4).

Противоревматическая терапия после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование.

Противоревматическая терапия после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

После проведения доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб 146/300 (48,7%) пациентов в стадии обострения РЗ проведена коррекция патогенетической терапии, из них 57/146 (39%) впервые назначены ГИБП (15/57 (26%) – этанерцепт, 7/57 (12%) – адалимумаб, 3/57 (5%) – абатацепт, 8/57 (14%) – тоцилизумаб, 21/57 (37%) – ритуксимаб, 1/57 (2%) – секукинумаб, 2/57 (4%) – белимумаб); 38/146 (26%)

назначены таргетные синтетические БМПРП (тофацитиниб – 10/38 (26%), упадацитиниб – 28/38 (74%)) (табл.3).

После пассивной иммунизации противоревматическая терапия проводилась уже всем пациентам, включенным в исследование: ГК получали 130/300 (43,3%) пациентов (пероральные – 123/130 (93,9%), пероральные и внутривенные – 7/130 (5,4%)), синтетические сБМПРП – 225/300 (75,0%) пациентов (288 случаев назначения: метотрексата – 92/288 (31,9%), сульфасалазина – 5/288 (1,7%), лефлуномида – 16/288 (5,6%), микофенолата мофетила – 89/288 (30,9%), гидроксихлорохина – 56/288 (19,4%), циклоспорина А – 24/288 (8,3%), азатиоприна – 2/288 (0,7%), колхицина – 4/288 (1,4%)), таргетные сБМПРП – 49/300 (16,3%) (тофацитиниб – 17/49 (34,7%), упадацитиниб – 32/49 (65,3%)) пациентов (табл 3).

Генно-инженерные биологические препараты после проведения доконтактной профилактики COVID-19 применялись у 220/300 (73,3%) пациентов, из них ингибиторы ФНО-α – у 108/220 (49,1%), ИЛ-6р – у 41/220 (18,6%), ИЛ-1 – у 23/220 (10,5%), ИЛ-17 – у 7/220 (3,2%), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – у 12/220 (5,5%), ингибитор ИЛ-5 – у 1/220 (0,5%), анти-В-клеточные препараты у 28/220 (12,7%) (белимумаб – у 7/28 (25%), ритуксимаб – у 21/28 (75%)) пациентов (табл. 3).

Через 3, 6 и 9 мес. после пассивной иммунизации COVID-19 в условиях проведения противоревматической терапии доля пациентов в стадии ремиссии РЗ увеличилась с 51,3% (154/300) до 79,6% (238/299), 87% (259/298) и 94% (264/280); в стадии обострения – уменьшилась с 49% (146/300) до 20% (61/299), 13% (39/298) и 6% (16/280) пациентов, соответственно, p=0,001, p=0,001, p=0,001.

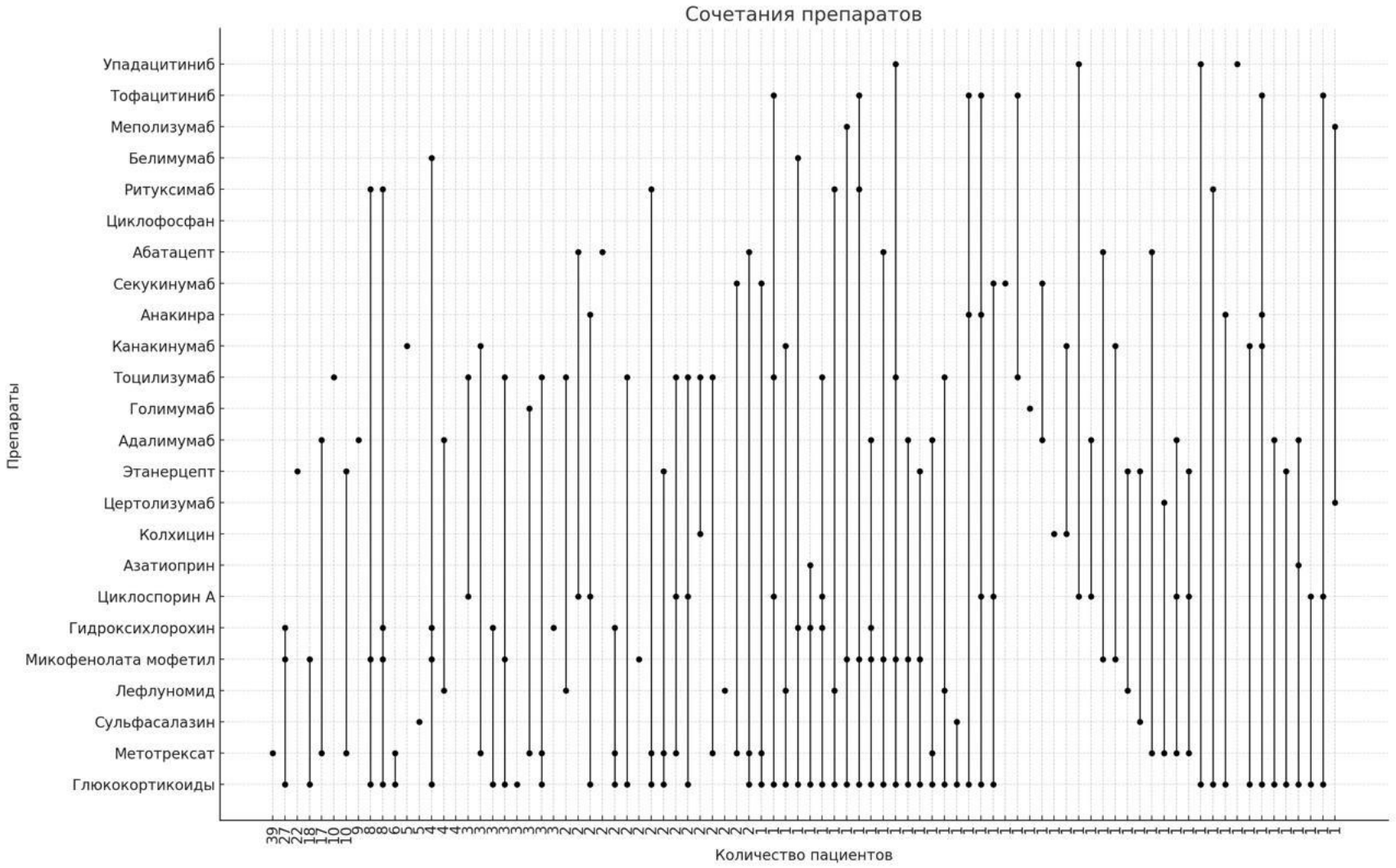


Рис. 4. Комбинации противоревматических препаратов на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=294

Таблица 3. Противоревматическая терапия после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=300

	Всего пациентов n=300		**Пациенты с ЮА n=182**	**Пациенты с ЮАС n=15**	**Пациенты с СКВ n=38**	**Пациенты с ЮСД n=10**	**Пациенты с ЮДМ n=19**	**Пациенты с системным васкулитом n=36**
Препараты	**Число пациентов абс. (%)**	**Дозы, Me (Q1; Q3) [min; max]**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**
Глюкокортикоиды								
ГК:	**130 (43,3)**	**-**	**33 (18,1)**	**2 (13,3)**	**38 (100)**	**8 (80,0)**	**18 (94,7)**	**31 (86,1)**
Пероральные ГК (мг/кг/сут)	130 (43,3)	0,4 (0,15; 0,75) [0,03; 2]	33 (11,0)	2 (13,3)	38 (100)	8 (80,0)	18 (94,7)	31 (86,1)
Внутривенные ГК	7 (2,3)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (10,5)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (2,8)
Внутрисуставные ГК	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Стандартные синтетические БМПРП								
ссБМПРП:	**225 (75,0)**	**-**	**114 (62,6)**	**10 66,7)**	**38 (100)**	**10 (100,0)**	**19 (100,0)**	**34 (94,4)**
Метотрексат	92 (30,7)	-	69 (37,9)	5 (33,3)	4 (10,5)	6 (60,0)	4 (21,1)	4 (11,1)
Сульфасалазин	8 (2,7)	-	2 (1,1)	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лефлуномид	16 (5,3)	-	16 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Микофенолата мофетил	89 (29,7)	-	3 (1,7)	2 (13,3)	37 (97,4)	8 (80,0)	11 (57,9)	28 (77,8)
Гидроксихлорохин	56 (18,7)	-	2 (1,1)	0 (0,0)	38 (100)	4 (40,0)	5 (26,3)	7 (19,4)
Циклоспорин А	24 (8,0)	-	21 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (2,8)
Азатиоприн	2 (0,7)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Колхицин	4 (1,3)	-	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Таргетные синтетические БМПРП								
тсБМПРП:	**49 (16,3)**	**-**	**30 (16,5)**	**0 (0,0)**	**4 (10,5)**	**4 (40,0)**	**7 (36,8)**	**4 (11,1)**
Тофацитиниб	17 (5,7)	-	9 (4,9)	0 (0,0)	3 (7,9)	2 (20,0)	2 (10,5)	1 (2,8)
Упадацитиниб	32 (10,7)	-	21 (11,5)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (20,0)	5 (26,3)	3 (8,3)

Таблица 3. Противоревматическая терапия после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, n=300 (продолжение)

	Всего пациентов n=300		**Пациенты с ЮА n=182**	**Пациенты с ЮАС n=15**	**Пациенты с СКВ n=38**	**Пациенты с ЮСД n=10**	**Пациенты с ЮДМ n=19**	**Пациенты с системным васкулитом n=36**
Препараты	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**
Генно-инженерные биологические препараты								
ГИБП:	**220 (73,3)**		**165 (90,7)**	**15 (100)**	**13 (34,2)**	**6 (60,0)**	**4 (21,1)**	**17 (47,2)**
Цертолизумаб	1 (0,3)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Этанерцепт	54 (18)	-	48 (26,3)	5 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
Адалимумаб	48 (16,0)	-	39 (21,4)	7 (46,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)
Голимумаб	5 (1,7)	-	5 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тоцилизумаб	41 (13,7)	-	32 (17,5)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (19,4)
Канакинумаб	17 (5,7)	-	17 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Анакинра	6 (2,0)	-	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Секукинумаб	7 (2,3)	-	6 (3,4)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Абатацепт	12 (4,0)	-	8 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	1 (5,3)	0 (0,0)
Ритуксимаб	21 (7,0)	-	3 (1,6)	0 (0,0)	6 (15,8)	3 (30,0)	3 (15,8)	6 (16,7)
Белимумаб	7 (2,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (18,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Меполизумаб	1 (0,3)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)

Эффективность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями

Частота развития ОРИ после проведения доконтактной профилактики COVID-19 за период наблюдения составила 255,7/100 пациенто-лет, подтвержденной новой коронавирусной инфекции – 3,2/100 пациенто-лет (против 18,7/100 пациенто-лет – до проведения пассивной иммунизации, p=0,001). К 3-му месяцу наблюдения после проведения пассивной иммунизации препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб лабораторно подтвержденную методом ПЦР новую коронавирусную инфекцию перенесли 4/300 (1,3%) пациентов с РЗ.

Первый случай

COVID-19 развилась через 16 сут. после доконтактной профилактики у мальчика 12 лет с диагнозом синдром Фелти в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии метилпреднизолоном в дозе 0,1 мг/кг/сут перорально и ингибитором ФНО-альфа – этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю подкожно в течение 12 мес. Мальчик перенес новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме с фебрильной лихорадкой и выраженными катаральными явлениями, лейкопенией (число лейкоцитов крови –1,9х10*9/л), тромбоцитопенией (число тромбоцитов крови – 132х10*9/л. Отмечался длительный период нормализации клинических и лабораторных показателей, в связи с чем временно отменялась иммуносупрессивная терапия, обострения основного заболевания не зарегистрировано.

Второй случай

COVID-19 развилась через 103 дня после доконтактной профилактики у девочки 12 лет с диагнозом семейная средиземноморская лихорадка в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии колхицином в дозе 1,5 мг/сут перорально в течение 2 лет 4 месяцев и моноклональным антителом к

рецептору ИЛ-6 – тоцилизумабом в дозе 6 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели внутривенно в течение 1 года 6 месяцев. Девочка перенесла COVID-19 в легкой форме с субфебрильной лихорадкой и незначительными катаральными явлениями. Противоревматическая терапия на период течения инфекции не отменялась, обострения основного заболевания не зафиксировано.

Третий случай

COVID-19 развилась через 51 день после проведения доконтактной профилактики у девочки 12 лет с диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели внутривенно в течение 1 года 1 месяца.

Четвертый случай

COVID-19 развилась через 73 дня после проведения доконтактной профилактики у мальчика 16 лет с диагнозом юношеский артрит с системным началом в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии моноклональным антителом к ИЛ-1β – канакинумабом в дозе 4 мг/кг/введение 1 раз в 4 недели подкожно в течение 3 лет 1 месяца.

В двух последних случаях новая коронавирусная инфекция носила бессимптомный характер. Вирус идентифицирован методом ПЦР в отделяемом из носоглотки при плановой госпитализации в стационар по месту жительства для циклического введения генно-инженерного биологического препарата. Противоревматическая терапия отменялась до момента получения отрицательного результата ПЦР с определением РНК SARS-CoV-2, обострения основного заболевания не отмечалось.

За период с 3-го до 6-го месяца наблюдения случаев подтвержденной новой коронавирусной инфекции не зарегистрировано. С 6-го по 9-й месяц наблюдения зарегистрировано 2 новых случая COVID-19.

Пятый и шестой случаи

COVID-19 развилась через 208 и 204 дня после доконтактной профилактики у девочки 12 лет и мальчика 13 лет с диагнозом

пауциартикулярный юношеский артрит, у обоих в стадии лекарственной ремиссии на фоне терапии этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю подкожно в течение 1 года 1 месяца и 4 лет 7 месяцев, соответственно. Инфекция протекала в лёгкой форме без лихорадки с симптомами ринита. Противоревматическая терапия на период течения инфекции не отменялась, обострения основного заболевания не зафиксировано.

Таким образом, новую коронавирусную инфекцию после проведения доконтактной профилактики препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб перенесли 6/300 (2%) пациентов с РЗ (163/300 (54%) пациентов – до проведения пассивной иммунизации, p=0,001). Противоревматическую терапию на время COVID-19 отменили 3/6 пациентов, обострение заболевания не зарегистрировано ни у одного ребенка.

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с ревматическими заболеваниями относятся к иммунокомпрометированной группе высокого риска развития COVID-19 на фоне вторичного иммунодефицитного состояния в условиях иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации препаратом (тиксагевимаб+цилгавимаб) 45% пациентов (72% - с системными заболеваниями соединительной ткани) получали глюкокортикоиды; 78% – синтетические иммунодепрессанты, 54% – биологические препараты; ~70% – комбинации 2-4 препаратов; 54% переболели COVID-19 (частота 18,7/100 пациенто-лет), 60% - на фоне иммуносупрессивной терапии; обострение основного заболевания после COVID-19 и отмены иммунодепрессантов зарегистрировано у одной трети;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект у

иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов, о чем свидетельствует статистически значимое (p=0,001) снижение частоты развития COVID-19, подтвержденной ПЦР с определением РНК вируса, в течение 9 месяцев с 54% (частота 18,7/100) до 2% (частота 3,2/100 пациенто-лет) с бессимптомным/легким течением у подавляющего большинства, не сопровождавшееся обострением основного заболевания у всех пациентов;

- объем иммуносупрессивной терапии не влиял на клиническую эффективность пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях эскалации противоревматической терапии: применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодепрессантов – у 75%, увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем в пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17. ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – в полтора раза.

3.2. Безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – влияние на активность ревматических заболеваний у детей

3.2.1. Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского артрита

Характеристика пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование

Характеристика пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, представлена в табл 4.

В исследование включено 197 пациентов с юношеским артритом: 129/197 (65,5%) – с юношеским артритом без системных проявлений, 53/197 (26,9%) – с юношеским артритом с системным началом, 15/197 (7,6%) – с юношеским анкилозирующим спондилитом.

В настоящем разделе проведен анализ влияния доконтактной профилактики COVID-19 у 182/197 пациентов с юношеским артритом (код МКБ-10 – M08.0, M08.2, M08.3, M08.4).

В исследование включены 182 пациента (113/182 (62%) – девочки) с установленным диагнозом юношеский артрит (далее – ЮА): 129 (71%) – без системных проявлений (10/129 (7,8%) – с юношеским ревматоидным артритом (серопозитивным), 78/129 (60,5%) – с юношеским полиартритом (серонегативным), 41/129 (31,8%) – с пауциартикулярным юношеским артритом), 53 (29%) – с юношеским артритом с системным началом (далее – сЮА) (табл.4).

Медиана возраста дебюта заболевания в группе пациентов с ЮА без системных проявлений составила 7,24 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 7,07 г.; в группе с сЮА – 7,49 и 7 г., соответственно;

Вторичный гемофагоцитарный синдром в анамнезе зарегистрирован в 14 случаях у 13/53 (25%) пациентов с сЮА.

Новую коронавирусную инфекцию перенесли 98/182 (54%) пациентов с ЮА: 72/129 (56%) – с несистемными вариантами ЮА и 26/53 (49%) – с сЮА.

У 41/98 (42%) пациентов с ЮА новая коронавирусная инфекция развилась до дебюта ревматического заболевания: у 32/41 (78%) – в легкой, у 9/41 (22%) – в среднетяжелой форме; 57/98 (58%) пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию после установления диагноза ЮА на фоне иммуносупрессивной терапии, 54/57 (95%) – в легкой, 3/57 (5%) – в среднетяжелой форме.

На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась у 31/57 (54%), продолжена – у 26/57 (46%) пациентов.

Обострение основного заболевания зарегистрировано у 12/31 (39%) пациентов на фоне отмены, у 3/26 (12%) – продолжения противоревматической терапии.

В течение 3 и 6 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 наблюдались 181/182 (99%) пациентов с ЮА (129 (100%) – без системных проявлений, 52/53 (98%) – с системным ЮА); 1/53 (1,9%) пациентов с сЮА выбыл в течение первых трех месяцев по причине летального исхода вследствие тяжелого течения основного заболевания и исключен из исследования.

Через 9 мес. наблюдение продолжили 172/182 (95%) пациентов с ЮА (122/129 (95%) – без системных проявлений, 50/53 (94%) – с системным ЮА); 9/182 (5%) пациентов выбыли из исследования по причине достижения 18-летия (7/9 (78%) – с ЮА без системных проявлений, 2/9 (22%) – с системным).

Таблица 4. Характеристика пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182

Показатели	**Всего n=182**	**Пациенты с ЮА без системных проявлений n=129 (71%)**	**Пациенты с сЮА n=53 (29%)**
Девочки, абс. (%)	113 (62)	88 (68)	25 (47)
Мальчики, абс. (%)	69 (38)	41 (32)	28 (53)
Возраст дебюта ЮА, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	7,25 (3,24; 11,75) [0,31; 17,64]	7,24 (3,08;11,89) [0,31;16,6]	7,49 (3,31; 11,01) [0,65;17,64]
Длительность периода между дебютом ЮА и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	7,03 (3,05; 10,57) [0,08; 16,50]	7,07 (2,94;10,55) [0,18;16,15]	7 (3,52; 11,01) [0,08; 16,5]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	14,56 (13; 15,99) [12,02; 17,95]	14,56 (13,03;15,87) [12,02;17,95]	14,56 (12,91;16,45) [12,07;17,92]
Число пациентов в стадии ремиссии ЮА, абс. (%)	107 (59)	70 (54)	37 (70)
Число пациентов в стадии обострения ЮА, абс. (%)	75 (41)	59 (46)	16 (30)

Таблица 4. Характеристика пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182 (продолжение)

Показатели	Всего n=182	Пациенты ЮА без системных проявлений n=129 (71%)	Пациенты с сЮА n=53 (29%)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	98 (54)	72 (56)	26 (49)
Число пациентов, перенесших вГФС в анамнезе, абс. (%)	13 (7)	-	13 (25)

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, представлена в табл. 5.

Таблица 5. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182

Предшествующая терапия	Всего n=182	Пациенты с ЮА без системных проявлений n=129	Пациенты с сЮА n=53
	Число пациентов абс. (%)		
Глюкокортикоиды			
ГК:	**89 (49)**	**49 (27)**	**40 (75)**
Пероральные ГК	51 (28)	22 (17)	29 (55)
Внутривенные ГК	43 (24)	19 (15)	24 (45)
Внутрисуставные ГК	30 (10)	24 (19)	6 (11)
Стандартные синтетические БМПРП			
ссБМПРП:	**169 (93)**	**123 (95)**	**46 (87)**
Метотрексат	148 (81)	115 (89)	33 (62)
Сульфасалазин	19 (10)	17 (13)	2 (4)
Лефлуномид	16 (9)	14 (11)	2 (4)
Микофенолата мофетил	4 (2)	1 (0,8)	3 (6)
Гидкросихлорохин	4 (2)	3 (2)	1 (2)
Циклоспорин А	38 (21)	17 (13)	21 (40)
Азатиоприн	3 (2)	2 (1,6)	1 (2)
Колхицин	6 (3)	0 (0)	6 (11)
Таргетные синтетические БМПРП			
тсБМПРП:	**10 (5)**	**5 (3)**	**5 (9)**
Тофацитиниб	9 (5)	4 (3)	5 (9)
Упадацитиниб	2 (1)	2 (1,6)	0 (0)
Генно-инженерные биологические препараты			
«Биологически наивные»	**42 (23)**	**35 (27)**	**7 (13)**
«Биологически ненаивные» пациенты	**140 (77)**	**94 (73)**	**46 (87)**

Таблица 5. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182 (продолжение)

Предшествующая терапия	Всего n=182	Пациенты с ЮА без системных проявлений n=129	Пациенты с сЮА n=53
	Число пациентов абс. (%)		
Один ГИБП	88 (48)	61 (47)	27 (51)
Два и более ГИБП	52 (29)	33 (26)	19 (17)
Ингибиторы ФНО-α	93 (51)	84 (65)	9 (30)
Ингибиторы ИЛ-1	24 (13)	0 (0)	24 (45)
Тоцилизумаб	51 (28)	15 (12)	36 (68)
Секукинумаб	7 (4)	6 (5)	1 (2)
Абатацепт	17 (9)	16 (12)	1 (2)
Ритуксимаб	5 (2,7)	3 (2)	2 (4)
Белимумаб	0 (0)	0 (0)	0 (0)

До проведения доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб противоревматическая терапия проводилась у 178/182 (98%) пациентов с ЮА: у 125/129 (97%) – с ЮА без системных проявлений, 53/53 (100%) – с сЮА (табл. 5).

Генно-инженерные биологические препараты получали 140/182 (77%) пациентов с ЮА (94/129 (73%) – без системных проявлений, 46/53 (87%) – с системным), таргетные синтетические БМПРП – 10/182 (5%) пациентов (11 случаев назначения: 6/11 (55%) – у пациентов с ЮА без системных проявлений, 5/11 (45%) – с системным ЮА), стандартные синтетические БМПРП – 169/182 (93%) (238 случаев назначения: 169/238 (71%) – у пациентов с ЮА без системных проявлений, 69/238 (29%) – с системным ЮА), глюкокортикоиды – 89/182 (49%) (124 случая назначения: 65/124 (52%) – у пациентов с ЮА без системных проявлений, 59/124 (48%) – с системным ЮА).

В группе с ЮА без системных проявлений ГК получали 49/129 (27%) пациентов (65 случаев назначения: пероральных – 22/65 (34%), внутрисуставных – 24/65 (37%), внутривенных – 19/65 (29%)); стандартные синтетические БМПРП – 123/129 (95%) пациентов (169 случаев назначения: метотрексата – 115/169 (68%), сульфасалазина –17/169 (10%), лефлуномида –

14/169 (8%), микофенолата мофетила – 1/169 (0,6%), гидроксихлорохина – 3/169 (1,8%), циклоспорина А – 17/169 (10%), азатиоприна – 2/169 (1,2%))), таргетные синтетические БМПРП – 5/129 (3%) пациентов (6 случаев назначения: тофацитиниба – 4/6 (67%), упадацитиниба – 2/6 (33%)) (табл. 5).

Генно-инженерные биологические препараты получали 94/129 (73%) пациентов с ЮА без системных проявлений: 61/129 (47%) – 1 ГИБП, 33/129 (26%) – 2 и более ГИБП: ингибиторы ФНО-α в качестве предшествующего ГИБП получали 84/129 (65%), тоцилизумаб – 15/129 (12%), секукинумаб – 6/129 (5%), абатацепт – 16/129 (12%), ритуксимаб – 3/129 (2%) (табл. 5).

Не получали ГИБП («биологически наивные») – 35/129 (27%) пациентов с ЮА без системных проявлений.

До проведения пассивной иммунизации противоревматическая терапия проводилась всем пациентам с сЮА: ГК получали 40/53 (75%) пациентов (59 случаев назначения: пероральных – 29/59 (49%), внутрисуставных – 6/59 (10%), внутривенных – 24/59 (41%)); стандартные синтетические БМПРП – 46/53 (87%) пациентов (69 случаев назначения: метотрексата – 33/69 (48%), сульфасалазина и лефлуномида – 2/69 (3%), микофенолата мофетила – 3/69 (4%), гидроксихлорохина и азатиоприна – 1/69 (1,5%), циклоспорина А – 21/69 (30%), колхицина – 6/69 (9%)), таргетные синтетические БМПРП получали 5/53 (9%) пациентов (все тофацитиниб); генно-инженерные биологические препараты – 46/53 (87%) пациентов (27/53 (51%) – 1 ГИБП, 19/53 (17%) – 2 и более ГИБП; ингибиторы ФНО-α – 9/53 (30%), ингибиторы ИЛ-1 – 24/53 (25%), тоцилизумаб – 36/53 (68%), секукинумаб и абатацепт – по 1/53 (2%), ритуксимаб – 2/53 (4%) пациентов) (табл. 5).

Не получали ГИБП («биологически наивные») 7/53 (13%) пациентов с сЮА.

Показатели активности юношеского артрита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮА без системных проявлений на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 6.

На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 стадия ремиссии зарегистрирована у 107/182 (58,8%) пациентов с ЮА: у 70/107 (65,4%) – с ЮА без системных проявлений, 37/107 (34,6%) – с сЮА, стадия обострения – у 75/182 (41,2%) пациентов (у 59/75 (79%) – с ЮА без системных проявлений и 16/75 (21%) – с сЮА).

Юношеский артрит без системных проявлений

Ремиссия ЮА без системных проявлений на момент пассивной иммунизации наблюдалась у 70/129 (54%) пациентов, стадия обострения – у 59/129 (46%).

У пациентов в стадии обострения активность болезни, по мнению врача, (ВАШ) составила 47 (34;57) [5;79] баллов, по индексу JADAS71 – 11,4 (7;16) [1;37,9] баллов, Me числа суставов с активным артритом – 2 (1;5) [0;23], показателя СОЭ – 6 (2;12) [2;62] мм/час, концентрации СРБ сыворотки крови – 0,9 (0,3;3;1) [0,1;23,4] мг/л) .У 29/59 (49%) пациентов отмечалась утренняя скованность, у 9/59 (15%) – активный увеит. Состояние здоровья, по мнению родителей/пациентов, оценивалось, как плохое (балл ВАШ – 48 (36;65) [5;87]) (табл. 6).

После проведения пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения ЮА без системных проявлений, непосредственно связанного с введением тиксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного нарастания индекса активности болезни JADAS71, p=0,901 (табл. 6).

Таблица 6. Показатели активности юношеского артрита без системных проявлений на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=129**	**n=129**
Обострение	**n=59**	**n=59**
Ремиссия	**n=70**	**n=70**
Утренняя скованность, n (%), **p-value***	29 (23)	29 (23) **1,000**
	29 (49)	29 (49) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Активный увеит, n (%) **p-value***	9 (7)	9 (7) **1,000**
	9 (15)	9 (15) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0;0) [0;23]	0 (0;0) [0;23] **1,000**
	2 (1;5) [0;23]	2 (1;5) [0;23] **1,000**
	0 (0;0) [0;0]	0 (0;0) [0;0] **1,000**
ВАШ врача, баллы, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	6 (4,5;45,5) [0;79]	6 (4;45,5) [0;72] **0,069**
	47 (34;57) [5;79]	47 (32;55) [5;72] **0,084**
	5 (4;5) [0;8]	5 (4;5) [0;8] **1,000**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	7 (3;47) [0;87]	6 (3;47) [0;79] **0,645**
	48 (36;65) [5;87]	47 (32;67) [5;79] **0,835**
	4 (3;5) [0;9]	4 (3;5) [0;9] **1,000**
СОЭ, мм/ч Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	3 (2;8) (2;62)	4 (2;8) [2;55] **0,509**
	6 (2;12) [2;62]	6 (2;10) [2;55] **0,0,714**
	2 (2;2) [2;20]	2 (2;2) [2;20] **0,946**
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	0,7 (0,3;1,6) [0,1;23,4]	0,7 (0,3;1,6) [0,1;15,7] **0,952**
	0,9 (0,3;3;1) [0,1;23,4]	0,8 (0,2;2,9) [0,1;15,7] **0,683**
	0,54 (0,3;1,3) [0,1;4,7]	0,42 (0,2;1,4) [0,1;4,6] **0,834**
JADAS71, Me (Q1; Q3), [min; max] p-value*	**0 (0;10,5) [0;37,9]**	**0 (0;10) [0;36,5] 0,901**
	11,4 (7;16) [1;37,9]	**10,5 (6;14) [1;36,5] 0,845**
	0 (0;0) [0;0]	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05)*

Юношеский артрит с системным началом

Показатели активности системного ЮА на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 7.

Таблица 7. Показатели активности системного юношеского артрита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=53**	**n=53**
Обострение	**n=16**	**n=16**
Ремиссия	**n=37**	**n=37**
Системные проявления заболевания, абс. (%) **p-value***	9 (17)	9 (17) **1,000**
	9 (56,3)	9 (56,3) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Лихорадка, абс. (%) **p-value***	3 (6)	3 (6) **1,000**
	3 (18,8)	3 (18,8) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Сыпь, абс. (%) **p-value***	8 (14)	8 (14) **1,000**
	8 (50)	8 (50) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Лимфаденопатия, абс. (%) **p-value***	3 (6)	3 (6) **1,000**
	3 (18,8)	3 (18,8) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Гепато- и/или спленомегалия, абс. (%) **p-value***	2 (4)	2 (4) **1,000**
	2 (12,5)	2 (12,5) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Серозит, абс. (%) **p-value***	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Среднее число системных проявлений на один случай, M±m **p-value***	1,6±0,97	1,6±0,97 **1,000**
	1,6±0,97	1,6±0,97 **1,000**
	0±0	0±0 **1,000**
Утренняя скованность, n (%), **p-value***	6 (11)	6 (11) **1,000**
	6 (37,5)	6 (37,5) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0;0) [0;5]	0 (0;0) [0;5] **1,000**
	0,5 (0;2) [0;5]	0,5 (0;2) [0;5] **1,000**
	0 (0;0) [0;0]	0 (0;0) [0;0] **1,000**
ВАШ врача, баллы, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	5 (4;25,5) [0;78]	5 (4;23,5) [0;72] **0,346**
	36 (28;46) [23;78]	36 (22;45) [18;72] **0,178**
	5 (4;5) [0;9]	5 (3;5) [0;8] **0,824**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	5 (3,5;25) [0;78]	4 (3;25) [0;75] **0,681**
	35,5 (25;56,3) [23;78]	34 (22;51) [21;75] **0,562**
	4 (3;5) [0;9]	4 (3;5) [0;9] **0,983**

Таблица 7. Показатели активности системного юношеского артрита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=53**	**n=53**
Обострение	**n=16**	**n=16**
Ремиссия	**n=37**	**n=37**
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3 [min; max]	118 (108;125) [100;143]	117 (107;125) [102;140] **0,582**
	116 (104;126) [100;143]	116 (106;125) [102;140] **0,781**
p-value*	114 (106;120) [101;126]	115 (110;121) [102;125] **0,426**
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max]	8,2 (5,5;18,7) [4,6;22,6]	8,4 (5,4;18,5) [4,7;20,5] **0,263**
	8,7 (7,5;11,4) [4,6;22,6]	8,5 (7,3;10,8) [4,7;20,5] **0,263**
p-value*	8,8 (7,6;12,1) [5,3;15,2]	8,2 (6,9;11,8) [5,5;14,9] **0,138**
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max]	3,4 (2,9;13,4) [1,2;16,5]	3,7 (3,1;12,1) [1,2;16,2] **0,521**
	5,3 (3,7;7,8) [1,2;16,5]	5,5 (3,8;7,6) [1,2;16,2] **0,237**
p-value*	4,5 (3,2;6,5) [1,3;13,2]	4,6 (3,4;7,1) [1,5;12,9] **0,423**
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max]	340 (243;784) [195;965]	342 (243;780) [198;899] **0,273**
	375 (290;483) [205;965]	372 (292;480) [207;899] **0,126**
p-value*	327 (287;377) [195;635]	324 (285;375) [198;632] **0,203**
СОЭ, мм/ч Me (Q1; Q3), [min; max]	3 (2;6,5) [2;71]	3 (2;6) [2;69] **0,572**
	4,5 (2;22) [2;71]	4 (2;23) [2;69] **0,375**
p-value*	3 (2;5) [2;15]	2 (2;4) [2;14] **0,487**
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3), [min; max]	0,7 (0,2;1,5) [0,1;128,7]	0,8 (0,2;1,6) [0,1;120,2] **0,590**
	1,1 (0,3;4,4) [0,1;128,7]	1,2 (0,2;4,4) [0,1;120,2] **0,462**
p-value*	0,7 (0,2;1,4) [0,1;2,9]	0,5 (0,3;1,5) [0,1;2,7] **0,724**
JADAS71, Me (Q1; Q3), [min; max]	**0 (0;7) [0;17,5]**	**0 (0;6,5) [0;17] 0,742**
	8 (7;9,5) [0,1;17,5]	**7,5 (7;9,5) [0,1;17] 0,845**
p-value*	**0 (0;0) [0;0]**	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)*

Стадия ремиссии системного ЮА на момент проведения пассивной иммунизации наблюдалась у 37/53 (70%), стадия обострения – у 16/53 (30%) пациентов: утренняя скованность – у 6 (37,5%), активные системные проявления – у 9/16 (56%) пациентов (лихорадка и лимфаденопатия – у 3/16 (18%), сыпь – у 8/16 (50%), гепато- и/или спленомегалия – у 2/16 (12,5%)). Среднее число системных проявлений на одного пациента составило 1,6, Me числа суставов с активным артритом – 0,5 (0;2); показателя СОЭ – 4,5 (2;22)

[2;71] мм/час, концентрации СРБ в сыворотке крови – 1 (0,3;4,4) [0,1;128,7] мг/л.

При лабораторном исследовании выявлялись гипохромная анемия (уровень гемоглобина крови – 116 (104;126) [100;143] г/л), лейкоцитоз – 8,7 (7,5;11,4) [4,6;22,6] тыс/мкл, нейтрофилез – 5,3 (3,7;6,8) [1,2;16,5] тыс/мкл, тромбоцитоз – 375 (290;483) [205;965] тыс/мкл (табл. 7).

Активность заболевания по индексу JADAS71 и мнению врача (ВАШ) составили 8 (7;9,5) и 47 (34;57) баллов, соответственно. Родители/пациент характеризовали состояние здоровья, как плохое (ВАШ родителя/пациента - (48 (36;65) баллов) (табл.7).

После проведения пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения системного ЮА, непосредственно связанного с введением тиксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения индекса активности болезни JADAS71, p=0,742 (табл. 7).

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ЮА, включенных в исследование, представлена в табл. 8.

Доконтактная профилактика COVID-19 на фоне противоревматической терапии проводилась у 178/182 (98%) пациентов с ЮА: у 125/129 (97%) – с ЮА без системных проявлений, 53/53 (100%) – с системным ЮА. Медиана длительности противоревматической терапии на момент проведения пассивной иммунизации составила 60,63 (21,79;111,81) [0,07; 197,93] мес.

ГК применялись у 35/182 (19%) пациентов с ЮА (14/129 (11%) – с ЮА без системных проявлений, 21/53 (40%) – с системным ЮА), стандартные синтетические БМПРП – у 121/182 (66%) (91/129 (71%) – с ЮА без системных проявлений, 30/53 (57%) – с системным ЮА), таргетные

синтетические БМПРП – у 7/182 (4%) (2/129 (2%) – с ЮА без системных проявлений, 5/53 (9%) – с системным ЮА), ГИБП – у 132/182 (73%) (87/129 (67%) – с ЮА без системных проявлений, 45/53 (85%) – с системным ЮА) (табл. 8).

В группе ЮА без системных проявлений доконтактная профилактика COVID-19 на фоне противоревматической терапии проводилась у 125/129 (97%) пациентов: ГК получали 14/129 (11%) (пероральные – 7/14 (50%), пероральные и внутривенные – 7/14 (50%)), ссБМПРП – 91/129 (71%) пациентов (97 случаев назначения: метотрексата – 71/97 (73%), сульфасалазина – 5/97 (5%), лефлуномида – 10/97 (10%), циклоспорина А – 8/97 (8%), азатиоприна, микофенолата мофетила и гидроксихлорохина – по 1/97 (1%)) случаев); таргетные синтетические БМПРП – 2/129 (2%) (по 1/129 (0,8%) упадацитиниб и тофацитиниб, соответственно); ГИБП – 87/129 (67%) пациентов: ингибиторы ФНО-α – 68/129 (53%), тоцилизумаб – 7/129 (5%), секукинумаб и абатацепт – по 6/129 (5%) пациентов, соответственно (табл. 8).

Медиана длительности противоревматической терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ЮА без системных проявлений составила 59,55 (21,79;105,79) [0,07; 192,6] мес.

В группе сЮА на момент проведения пассивной иммунизации противоревматические препараты получали все пациенты: ГК – 21/53 (40%) (внутривенные – 3/21 (14,3%), пероральные – 15/21 (71,2%), внутривенные и пероральные – 3/21 (14,3%)), ссБМПРП – 30/53 (57%) (31 случай назначения: метотрексата – 9/31 (29%), лефлуномида и микофенолата мофетила – по 2/31 (6%) случаев, гидроксихлорохина – 1/31 (3%), циклоспорина А – 13/31 (42%), колхицина – 4/31 (13%)), тсБМПРП - 5/53 (9%) пациентов (все – тофацитиниб). ГИБП получали 45/53 (85%) пациентов: ингибиторы ФНО-α – 4/53 (8%), тоцилизумаб – 21/53 (40%), канакинумаб – 13/53 (25%), анакинру – 7/53 (13%) пациентов (табл. 8). Медиана длительности противоревматической терапии на момент проведения доконтактной

профилактики COVID-19 у пациентов с сЮА составила 62,25 (20,43;132,13) [0,23; 197,93] мес.

После проведения пассивной иммунизации против COVID-19 противоревматическая терапия инициирована 4/59 (7%) пациентов в стадии обострения ЮА без системных проявлений: 1/59 (2%) – назначен метотрексат, 2/59 (3%) – этанерцепт, 1/59 (2%) – абатацепт в комбинации с лефлуномидом и пероральными ГК; 55/59 (93%) пациентов проведена коррекция терапии: 21/55 (38%) впервые назначен ГИБП (11/21 (52%) – этанерцепт, 5/21 (24%) – адалимумаб, 2/21 (10%) – тоцилизумаб и ритуксимаб, соответственно, 1/21 (5%) – абатацепт), 19/55 (35%) – таргетные синтетические БМПРП (3/19 (16%) – тофацитиниб, 16/19 (84%) – упадацитиниб), 12/55 (22%) пациентов произведено переключение ГИБП и/или стандартных синтетических БМПРП, 3/55 (5%) – увеличена доза метотрексата в соответствии с актуальными антропометрическими данными. Из 70/129 (54%) пациентов с ЮА без системных проявлений в стадии ремиссии, у 11/70 (16%) отменен метотрексат вследствие нежелательных диспептических явлений.

Таким образом, после проведения доконтактной профилактики COVID-19 ГК получали 15/129 (12%) пациентов с ЮА без системных проявлений (пероральные – 14/129 (11%), пероральные и внутривенные – 1/129 (0,8%)), ссБМПРП – 78/129 (60%) (81 случай назначения: метотрексата – 54/81 (67%), сульфасалазина – 2/81 (2%), лефлуномида – 14/81 (17%), микофенолата мофетила, азатиоприна и гидроксихлорохина – по 1/81 (1%), циклоспорина А – 8/81 (10%)), тсБМПРП – 21/129 (16%) (тофацитиниб – 4/21 (19%), упадацитиниб – 17/21 (81%)), ГИБП – 114/129 (88%) (цертолизумаб – 1/114 (1%), этанерцепт – 47/114 (41%), адалимумаб – 37/114 (32%), голимумаб – 4/114 (4%), тоцилизумаб – 9/114 (8%), секукинумаб – 6/114 (5%), абатацепт – 8/114 (7%), ритуксимаб – 2/114 (2%) пациентов (табл. 8).

После проведения пассивной иммунизации противоревматическая терапия скорректирована 16/53 (30%) пациентов в стадии обострения сЮА:

5/16 (31,25%) – впервые назначен ГИБП (тоцилизумаб), 4/16 (25%) – таргетные синтетические БМПРП (упадацитиниб), 1/16 (6,25%) пациентов переключен с канакинумаба на ритуксимаб, 6/16 (37,5%) – в терапию добавлен метотрексат.

Из 37/53 (70%) пациентов с сЮА, находящихся в стадии ремиссии, 1/37 (3%) переключены с анакинры на канакинумаб, 3/37(8%) – с тоцилизумаба на канакинумаб вследствие нежелательных явлений (1/3 (33%) – аллергическая реакция, 2/3 (67%) – лейкопения), 1/37 (3%) – с адалимумаба на голимумаб в связи с аллергической реакцией.

Таким образом, после проведения доконтактной профилактики COVID-19 пероральные ГК получали 18/53 (34%) пациентов с системным ЮА, ссБМПРП – 36/53 (68%) (37 случаев назначения: метотрексата – 15/37 (41%), лефлуномида и микофенолата мофетила – по 2/37 (5%), гидроксихлорохина – 1/37 (3%), циклоспорина А – 13/37 (35%), колхицина – 4/37 (11%)), тсБМПРП получали 9/53 (17%) пациентов (тофацитиниб – 5/9 (56%), упадацитиниб – 4/9 (44%)), ГИБП – 51/53 (96%) пациентов: этанерцепт и голимумаб – по 1/51 (2%), адалимумаб – 2/51 (4%), тоцилизумаб – 23/51 (45%), канакинумаб – 17/51 (33%), анакинру – 6/51 (12%), ритуксимаб – 1/51 (2%) пациентов с сЮА (табл. 8).

Показатели активности юношеского артрита без системных проявлений через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели активности ЮА без системных проявлений через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 представлены в табл. 9.

В течение 3, 6 и 9 мес. наблюдались 129 (100%), 129 (100%) и 122/129 (95%) пациентов с ЮА без системных проявлений, соответственно; 7/129 (5,4%) выбыли из исследования по причине достижения 18-летия.

В течение периода наблюдения после пассивной иммунизации нарастания активности ЮА без системных проявлений не зарегистрировано.

Таблица 8. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182

Препараты	Общая когорта n=182		ЮА без системных проявлений n=129		сЮА n=53	
	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики
	Число пациентов абс. (%)					
Глюкокортикоиды						
ГК:	**35 (19)**	**33 (15)**	**14 (11)**	**15 (12)**	**21 (40)**	**18 (34)**
Пероральные	32 (17,5)	33 (18)	14 (11)	15 (12)	18 (34)	18 (34)
Внутривенные	13 (7)	1 (0,5)	7 (5)	1 (0,8)	6 (5)	0 (0)
Внутрисуставные	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП						
ссБМПРП:	**121 (66)**	**114 (63)**	**91 (71)**	**78 (60)**	**30 (57)**	**36 (68)**
Метотрексат	80 (44)	69 (38)	71 (55)	54 (42)	9 (17)	15 (28)
Сульфасалазин	5 (3)	2 (1)	5 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Лефлуномид	12 (7)	16 (8)	10 (8)	14 (11)	2 (3)	2 (3)
Микофенолата мофетил	3 (2)	3 (2)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (3)	2 (3)
Гидкросихлорохин	2 (1)	2 (1)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (2)	1 (2)
Циклоспорин А	21 (12)	21 (12)	8 (6)	8 (6)	13 (25)	13 (25)
Азатиоприн	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Колхицин	4 (2,2)	4 (2,2)	0 (0)	0 (0)	4 (8)	4 (8)
Таргетные синтетические БМПРП						
тсБМПРП:	**7 (4)**	**30 (16)**	**2 (2)**	**21 (16)**	**5 (9)**	**9 (17)**
Тофацитиниб	6 (3)	9 (5)	1 (0,8)	4 (3)	5 (9)	5 (9)
Упадацитиниб	1 (0,5)	21 (12)	1 (0,8)	17 (13)	0 (0)	4 (8)

Таблица 8. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским артритом, включенных в исследование, n=182 (продолжение)

Препараты	Общая когорта n=182		ЮА без системных проявлений n=129		сЮА n=53	
	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики	На момент проведения доконтактной профилактики	После проведения доконтактной профилактики
	Число пациентов абс. (%)					
Генно-инженерные биологические препараты						
ГИБП:	**132 (73)**	**165 (91)**	**87 (67)**	**114 (88)**	**45 (85)**	**51 (96)**
Цертолизумаб	1 (0,5)	1 (1)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Этанерцепт	35 (19)	48 (26)	34 (26)	47 (36)	1 (2)	1 (2)
Адалимумаб	32 (18)	39 (21)	29 (22)	37 (28)	3 (6)	2 (3)
Голимумаб	4 (2,2)	5 (3)	4 (3)	4 (3)	0 (0)	1 (2)
Тоцилизумаб	28 (15)	32 (18)	7 (5)	9 (7)	21 (40)	23 (43)
Канакинумаб	13 (7)	17 (9)	0 (0)	0 (0)	13 (25)	17 (32)
Анакинра	7 (4)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	7 (13)	6 (11)
Секукинумаб	6 (3)	6 (3)	6 (5)	6 (5)	0 (0)	0 (0)
Абатацепт	6 (3)	8 (4)	6 (5)	8 (6)	0 (0)	0 (0)
Ритуксимаб	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (2)
Белимумаб	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Напротив, на фоне проводимой противоревматической терапии наблюдалось статистически значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности ЮА: через 3 и 6 мес. утренняя скованность наблюдалась уже у 8/22 (36%) и 2/11 (18%) пациентов, p<0,001, p=0,015, соответственно, активный увеит – у 5/22 (23%) и 2/11 (18%), p=0,032, p=0,026, соответственно; через 9 мес. утренняя скованность и увеит не зарегистрированы ни у одного пациента.

Через 3, 6 и 9 мес. число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось и составило, соответственно, 3 (0;4) [0;10], 1,5 (0;3) [0;10], 0 [0;0], p<0,001, p=0,003, p=0,030. Активность болезни, по мнению врача (ВАШ), снизилась до 25 (16; 35) [4;67] баллов к 3 мес., p<0,001, а к 6 и 9 мес. составила 23 (15;25) [6;35] и 11,5 [10;13] балла, p<0,001; p=0,005, соответственно; состояние здоровья, по мнению родителя/пациента (ВАШ), улучшилось, о чем свидетельствует снижение балла ВАШ через 3, 6 и 9 мес., соответственно, до 26,5 (15;38) [2;78], 24 (15;35) [5;45], 16 [15;17], p<0,001, p<0,001, p<0,001 (табл. 9).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) имела тенденцию к снижению к 3 и 6 мес. (3 (2;6) [2;50], 3 (2;7) [2;38] мм/час, p<0,001, p=0,092) и нормализовалась к 9 мес. (4,5 [4;5], p=0,022). Сывороточная концентрация СРБ через 3 мес. составила 0,7 (0,4;1,7) [0,2;37,4] мг/л, p=0,121, а через 6 и 9 мес. не превышала референсных значений и составила 1,2 (0,3;2,8) [0,1;5] и 0,8 [0,4;1,1] мг/л, p=0,509, p=0,904, соответственно.

Через 3 мес. активность заболевания у пациентов с ЮА без системных проявлений статистически значимо снизилась, а значение индекса JADAS71 составило 6 (3;10,5) [1;20,1] баллов, p=0,001. Через 6 и 9 мес. активность болезни продолжала снижаться, о чем свидетельствует достоверно положительная динамика индекса JADAS71 (табл. 9).

Таким образом, через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 ремиссия ЮА без системных проявлений на фоне проводимой противоревматической терапии достигнута у 107/129 (83%),

118/129 (91%) и 119/122 (98%) пациентов, обострение наблюдалось у 22/129 (17%), 11/129 (9%), 3/122 (3%), соответственно, p=0,001, p=0,008, p=0,015.

Таблица 9. Показатели активности юношеского артрита без системных проявлений через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=129**	**n=129**	**n=122**
Обострение	**n=22**	**n=11**	**n=3**
Ремиссия	**n=107**	**n=118**	**n=119**
Утренняя скованность, n (%) **p-value***	8 (6) **0,001***	2 (2) **0,015***	0 (0) **0,158**
	8 (36) **0,001***	2 (18) **0,026***	0 (0) **0,318**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Активный увеит, n (%) **p-value***	5 (4) **0,046***	2 (2) **0,032***	0 (0) **0,026***
	5 (23) **0,046***	2 (18) **0,032***	0 (0)**0,026***
	0 (0) **1,000**	0 (0)**1,000**	0 (0)**1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0;0) [0;10] **0,001***	0 (0;0) [0;7] **0,036***	0 (0;0) [0;0] **0,030***
	2 (0;4) [0;10] **0,001***	1,5 (0;4) [0;7] **0,003***	0 (0;0) [0;0] **0,030***
	0 (0;0) [0;0] **1,000**	0 (0;0) [0;0] **1,000**	0 (0;0) [0;0] **1,000**
ВАШ врача, баллы, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	5 (4;6) [2;67] **0,001***	5 (3;6) [0;35] **0,012***	4 (3;6) [0;12] **0,674**
	25 (16;35) [4;67] **0,001***	23 (15;25) [6;35] **0,001***	11 (8;12) [8;12] **0,005***
	5 (4;5) [2;9] **0,976**	5 (3;6) [0;9] **0,952**	5 (3;6) [0;8] **0,985**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	4 (3;6) [2;78] **0,001***	4 (2;6) [0;45] **0,101**	4 (2,5;6) [0;17] **0,395**
	26,5 (15;38) [2;78] **0,001***	24 (15;35) [5;45] **0,001***	16 (15;17) [15;17] **0,001***
	3 (2;5) [2;9] **0,962**	4 (2;6) [0;9] **0,879**	4 (2;6) [0;8] **0,975**
СОЭ, мм/ч Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	3 (2;4) [2;50] **0,001***	3 (2;4) [2;38] **0,126**	3 (2;5) [2;20] **0,936**
	3 (2;6) [2;50] **0,001***	3 (2;7) [2;38] **0,092**	4 (3;5) [3;5] **0,022***
	3 (2;4) [2;17] **0,342**	3 (2;3) [2;13] **0,010***	3 (2;4,8) [2;20] **0,711**
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	0,6 (0,4;1,5) [0,1;37,4] **0,749**	0,9 (0,3;1,5) [0,1;5] **0,555**	0,8 (0,3;1,2) [0;4,8] **0,741**
	0,7 (0,4;1,7) [0,2;37,4] **0,121**	1,2 (0,3;2,8) [0,1;5] **0,509**	1,1 (0,4;2) [0,4;2] **0,904**
	0,6 (0,4;1,4) [0,1;4,5] **0,208**	0,8 (0,3;1,4) [0,1;3,4] **0,303**	0,7 (0,3;1,2) [0,1;4,8] **0,849**

Таблица 9. Показатели активности юношеского артрита без системных проявлений через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	Контрольные точки		
	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Общая когорта	n=129	n=129	n=122
Обострение	n=22	n=11	n=3
Ремиссия	n=107	n=118	n=119
JADAS71, Me (Q1; Q3), [min; max] p-value*	0 (0;0) [0;20,1] 0,001*	0 (0;0) [0;11] 0,001*	0 (0;0) [0;2] 0,036*
	6 (3;10,5) [1;20,1] 0,001*	6 (3;9) [2;11] 0,001*	2 (1;2)[1;2] 0,045*
	0 (0;0) [0;0] 1,000	0 (0;0) [0;0] 1,000	0 (0;0) [0;0] 1,000

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя*

Показатели активности юношеского артрита с системным началом через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности системного ЮА через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 10.

В течение 3, 6 и 9 мес. наблюдались 52/53 (98%), 52/53 (98%) (у 1/53 (2%) зарегистрирован летальный исход) и 50/53 (94%) пациентов с системным ЮА, соответственно (2/53 (4%) выбыли из исследования по причине достижения 18-летия).

Через 3 мес. на фоне противоревматической терапии системные проявления купировались у всех пациентов; утренняя скованность сохранялась у 2/2 (100%) пациентов в стадии обострения заболевания, и далее не регистрировалась ни у одного ребенка за весь период наблюдения. Число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось до 1 [1;1], p=0,005, и оставалось таким через 6 мес. наблюдения. Активность болезни, по мнению врача, через 3 мес. снизилась, а состояние здоровья, по мнению родителя/пациента, улучшилось, о чем свидетельствует

статистически достоверное снижение балла ВАШ – до 27 [17;37], p=0,008 и 24 [6;42], p=0,001, соответственно; к 6 мес. положительная динамика нарастала балл врача (ВАШ) и родителя/пациента составил 25 [25;25] и 21,5 [16;27], соответственно.

Через 3 и 6 мес. достоверно снизились и лабораторные показатели активности сЮА: Ме числа лейкоцитов крови составила 7,9 [4,5;16,5], p=0,039, и 9,8 [4,6;15,1] тыс/мкл, нейтрофилов – 4,4 [1,1;14,5], p=0,026, и 8,1 [1,9;14,2] тыс/мкл, тромбоцитов – 354 [198;875], p=0,017 и 422 [195;649] тыс/мкл, концентрации СРБ – 1,3 [0,7;1,9], p=0,126, и 2,7 [1,3;4,1] мг/л, показателя СОЭ – 13,5 [8;19], p=0,920, и 2 [2;2] мм/час. Концентрация гемоглобина крови значимо повысилась и составила 123 [102;139], p=0,045, и 121,5 [100;142] г/л, соответственно (табл. 10).

Индекс активности заболевания JADAS71 в течение всего периода наблюдения пациентов с сЮА в стадии обострения снижался и составил 4,5 [1;8] балла, p=0,001 – через 3 мес. и 4,7 [4,4;5] баллов – через 6 мес.

В общей кагорте ЮА в течение всего периода наблюдения индекс активности болезни JADAS71 достоверно снизился и составил к 3 мес. 6 (3;9,75) [1;20,1] баллов, p=0,001, к 6 мес. – 5 (3,5;8,5) [2;11] баллов, p=0,001, к 9 мес. – 2 [2;2] баллов, p=0,001.

Таким образом, через 3 и 6 мес. после проведения пассивной иммунизации COVID-19 на фоне противоревматической терапии ремиссия сЮА достигнута у 50/52 (96%), через 9 мес. – у всех 50/50 (100%) пациентов, продолживших наблюдение, p=0,001, p=1,000, p=0,158, соответственно.

В целом через 3, 6 и 9 мес. после доконтактной профилактики COVID-19 доля пациентов с юношеским артритом в стадии ремиссии в условиях проведения противоревматической терапии увеличилась с 59% (107/182) до 87% (157/181), 93% (168/181) и 98% (169/172); в стадии обострении – уменьшилась с 41% (75/182) до 13,3% (24/181), 7,2% (13/181) и 1,7% (3/172), соответственно, p=0,001, p=0,003, p=0,015.

Таблица 10. Показатели активности системного юношеского артрита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=52**	**n=52**	**n=50**
Обострение	**n=2**	**n=2**	**n=0**
Ремиссия	**n=50**	**n=50**	**n=50**
Системные проявления заболевания, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,003***	0 (0) -	-
	0 (0) **0,003***	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Лихорадка, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,084**	0 (0) -	-
	0 (0) **0,084**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Сыпь, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,015**	0 (0) -	-
	0 (0) **0,015**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Лимфаденопатия, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,084**	0 (0) -	-
	0 (0) **0,084**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Гепато- и/или спленомегалия, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,158**	0 (0) -	-
	0 (0) **0,158**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Серозит, абс. (%) **p-value***	0 (0) **1,000**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Среднее число системных проявлений, M±m **p-value***	0±0 **0,032***	0±0 -	-
	0±0 **1,000**	0±0 **1,000**	0±0 **1,000**
	0±0 **1,000**	0±0 **1,000**	0±0 **1,000**

Таблица 10. Показатели активности системного юношеского артрита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=52**	**n=52**	**n=50**
Обострение	**n=2**	**n=2**	**n=0**
Ремиссия	**n=50**	**n=50**	**n=50**
Утренняя скованность, n (%) **p-value***	2 (4) **0,046***	0 (0) -	-
	2 (100) **0,046***	0 (0) -	-
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0;0) [0;1] **0,024***	0 (0;0) [0;1] **1,000**	0 (0;0) [0;0] **0,397**
	1 [1;1] **0,005***	1 [1;1] -	-
	0 (0;0) [0;0] **1,000**	0 (0;0) [0;0] **1,000**	0 (0;0) [0;0] **1,000**
ВАШ врача, баллы, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	5 (4;6) [0;37] **0,002***	4 (3;6) [0;25] **0,165**	3 (2;5) [0;7] **0,103**
	27 [17;37] **0,008***	25 [25;25] -	-
	5 (4;5,25) [0;9] **0,897**	4 (3;6) [0;8] **0,139**	3 (2;5) [0;7] **0,689**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	4 (3;5) [0,42] **0,001***	3 (3;5,75) [0;27] **0,810**	3 (2,5;6) [0;9] **0,764**
	24 [6;42] **0,001***	21,5 [16;27] -	-
	5 (3;5) [0;8] **0,944**	3 (3;5) [0;9] **0,803**	3 (2,5;6) [0;9] **0,928**
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	119 (107;125) [102;139] **0,037***	118 (106;123) [100;142] **0,568**	113 (105;126) [105;130] **0,681**
	123 [102;139] **0,045***	121,5 [100;142] -	-
	117 (105;122) [102;130] **0,564**	116 (105;123) [102;131] **0,638**	113 (105;126) [105;130] **0,591**
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	8,9 (5,9;13,6) [4,5;16,5] **0,043***	7,6 (5,1;10,2) [4,6;15,1] **0,672**	8,5 (7,1;12,5) [6,5;13,3] **0,554**
	7,9 [4,5;16,5] **0,039***	9,8 [4,6;15,1] -	-
	8,5 (7,2;11,8) [6,4;13,6] **0,638**	8,2 (7,0;10,5) [6,1;12,9] **0,552**	8,5 (7,1;12,5) [6,5;13,3] **0,527**

Таблица 10. Показатели активности системного юношеского артрита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=52**	**n=52**	**n=50**
Обострение	**n=2**	**n=2**	**n=0**
Ремиссия	**n=50**	**n=50**	**n=50**
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	8,9 (5,9;13,6) [4,5;16,5] **0,043***	7,6 (5,1;10,2) [4,6;15,1] **0,672**	8,5 (7,1;12,5) [6,5;13,3] **0,554**
	7,9 [4,5;16,5] **0,039***	9,8 [4,6;15,1] -	-
	8,5 (7,2;11,8) [6,4;13,6] **0,638**	8,2 (7,0;10,5) [6,1;12,9] **0,552**	8,5 (7,1;12,5) [6,5;13,3] **0,527**
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	2,3 (2,1;13,1) [1,1;14,5] **0,037***	2,1 (2,4;13,3) [1,9;14,2] **0,873**	4,5 (2,2;7,2) [1,1;12,5] **0,473**
	4,4 [1,1;14,5] **0,026***	8,1 [1,9;14,2] -	-
	4,3 (3,1;6,1) [1,2;12,7] **0,584**	4,9 (2,8;7,2) [1,3;11,3] **0,518**	4,5 (2,2;7,2) [1,1;12,5] **0,672**
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	322 (201;657) [198;875] **0,025***	309 (207;456) [195;649] **0,347**	326 (282;546) [205;610] **0,453**
	354 [198;875] **0,017***	422 [195;649] -	-
	330 (279;546) [201;626] **0,684**	319 (273;582) [198;601] **0,078**	326 (282;546) [205;610] **0,194**
СОЭ, мм/ч Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	3 (2;4) [2;19] **0,103**	3 (2;4) [2;8] **0,936**	2 (2;3) [2;5] **0,073**
	13,5 [8;19] **0,920**	2 [2,2] -	-
	3 (2;4) [2;9] **0,362**	3 (2;4) [2;6] **0,477**	2 (2;3) [2;5] **0,033***
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3), [min; max] **p-value***	0,6 (0,3;1,5) [0,1;3,4] **0,263**	1,04 (0,3;1,6) [0,1;4,1] **0,337**	0,4 (0,2;1) [0,1;2] **0,529**
	1,3 [0,7;1,9] **0,126**	2,7 [1,3;4,1] -	-
	0,5 (0,3;1,6) [0,1;3,4] **0,810**	1,2 (0,3;1,7) [0,1;2,9] **0,465**	0,4 (0,2;1) [0,1;2] **0,589**

Таблица 10. Показатели активности системного юношеского артрита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	Контрольные точки		
	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Общая когорта	n=52	n=52	n=50
Обострение	n=2	n=2	n=0
Ремиссия	n=50	n=50	n=50
JADAS71, Me (Q1; Q3), [min; max] p-value*	0 (0;0) [0;8] 0,001*	0 (0;0) [0;5] 0,673	0 (0;0) [0;0] 0,582
	4,5 [1;8] 0,001*	4,7 [4,4;5] -	-
	0 (0;0) [0;0] 1,000	0 (0;0) [0;0] 1,000	0 (0;0) [0;0] 1,000

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя; - сравнительный анализ не проводился в связи с малым размером выборки*

3.2.2. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского анкилозирующего спондилита

Характеристика пациентов с юношеским анкилозирующим спонидилитом, включенных в исследование

Характеристика пациентов с юношеским анкилозирующим спонидилитом (ЮАС), включенных в исследование, представлена в табл. 11.

В исследование включены 15 пациентов: 4 (27%) девочки, 11 (73%) мальчиков с установленным диагнозом ЮАС. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 13,57 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 2,05 г.

На момент пассивной иммунизации 7/15 (47%) пациентов находились в стадии ремиссии заболевания, 8/15 (53%) – обострения.

Таблица 11. Характеристика пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, n=15

Показатели	**Пациенты с ЮАС, n=15**
Девочки, абс. (%)	4 (26,7)
Мальчики, абс. (%)	11 (73,3)
Возраст дебюта ЮАС, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	13,57 (11,98; 15,07) [9,07; 15,27]
Длительность периода между дебютом ЮАС и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	2,05 (1,17; 3,03) [0,2; 4,18]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	16,18 (14,04; 17,02) [12,1; 17,91]
Число пациентов в стадии ремиссии ЮАС, абс. (%)	7 (46,7)
Число пациентов в стадии обострения ЮАС, абс. (%)	8 (53,3)
Число пациентов, перенесших COVID-19, абс. (%)	10 (66,7)

Новой коронавирусной инфекцией до пассивной иммунизации переболели 10/15 (66,7%) пациентов: 3/10 30%) – в легкой форме до дебюта ЮАС, 7/10 (70%) – после установления диагноза ЮАС на фоне иммуносупрессивной терапии, из них 6/7 (86%) – в легкой, 1/7 (14%) – в среднетяжелой форме.

На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась 3/7 (43%), продолжена – 4/7 (57%) пациентов. Обострение основного заболевания зарегистрировано у 1/3 (33%) на фоне отмены иммуносупрессивной терапии.

В течение 3 и 6 мес. наблюдались 15 (100%), 9 мес. – 13/15 (87%) пациентов (2/15 (13%) пациентов выбыли из исследования по причине достижения 18-летия).

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, представлена в табл. 12.

До проведения пассивной иммунизации против COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб иммуносупрессивная терапия проводилась у 13/15 (87%) пациентов с ЮАС: глюкокортикоиды получали 6/15 (40%) (12 случаев назначения: пероральных – 5/12 (42%), внутрисуставных – 3/12 (25%),

внутривенных – 4/12 (33%)), стандартные синтетические БМПРП – 13/15 (87%) (16 случаев назначения: метотрексата – 9/16 (56%), сульфасалазина – 5/16 (31%), микофенолата мофетила – 2/16 (13%)), таргетные синтетические БМПРП не применялись ни у одного пациента (табл. 12).

Генно-инженерные биологические препараты получали 9/15 (60%) пациентов с ЮАС: 6/15 (40%) – 1 ГИБП, 3/15 (20%) – 2 и более ГИБП (ингибиторы ФНО-α в качестве предшествующего ГИБП получали 9/15 (60%), тоцилизумаб и секукинумаб – по 2/15 (13%)) пациентов (табл. 10). Не получали ГИБП («биологически наивные») 6/15 (40%) пациентов с ЮАС.

Таблица 12. Предшествующей противоревматическая терапия у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, n=15

Предшествующая терапия	**Пациенты с ЮАС, n=15**
	Число пациентов абс. (%)
Глюкокортикоиды	
ГК:	**6 (40)**
Пероральные	5 (33)
Внутривенные	4 (27)
Внутрисуставные	3 (20)
Стандартные синтетические БМПРП	
ссБМПРП:	**13 (87)**
Метотрексат	9 (60)
Сульфасалазин	5 (33)
Лефлуномид	0 (0)
Микофенолата мофетил	2 (13)
Гидкросихлорохин	0 (0)
Циклоспорин А	0 (0)
Азатиоприн	0 (0)
Колхицин	0 (0)
Таргетные синтетические БМПРП	
тсБМПРП:	**0 (0)**
Тофацитиниб	0 (0)
Упадацитиниб	0 (0)
Генно-инженерные биологические препараты	
«Биологически наивные»	**6 (40)**
«Биологически ненаивные»	**9 (60)**
Один ГИБП	6 (40)
Два и более ГИБП	3 (20)
Ингибиторы ФНО-α	9 (60)
Ингибиторы ИЛ-1	0 (0)

Таблица 12. Предшествующей противоревматическая терапия у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, n=15 (продолжение)

Предшествующая терапия	Пациенты с ЮАС, n=15
	Число пациентов абс. (%)
Генно-инженерные биологические препараты	
Тоцилизумаб	2 (13)
Секукинумаб	2 (13)
Абатацепт	0 (0)
Ритуксимаб	0 (0)
Белимумаб	0 (0)

Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита, на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮАС на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 13.

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссии ЮАС зарегистрирована у 7/15 (47%), стадия обострения – у 8/15 (53%) пациентов.

Таблица 13. Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	Контрольные точки	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=15**	**n=15**
Обострение	**n=8**	**n=8**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Утренняя скованность, n (%) **p-value***	5 (3)	5 (3) **1,000**
	5 (63)	5 (63) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max], **p-value***	0 (0;3) [0,4]	0 (0;3) [0,4] **1,000**
	2,5 (0,5;3) [0;4]	2,5 (0,5;3) [0;4] **1,000**
	0 (0;0) [0,0]	0 (0;0) [0,0] **1,000**
Число активных энтезитов, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0; 3) [0; 4]	0 (0; 3) [0; 4] **1,000**
	2 (1,3; 3,8) [0; 4]	2 (1,3; 3,8) [0; 4] **1,000**
	0 (0;0) [0,0]	0 (0;0) [0,0] **1,000**

Таблица 13. Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=15**	**n=15**
Обострение	**n=8**	**n=8**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max], **p-value***	32 (7; 63) [5; 76]	32 (7; 63) [5; 74] **0,874**
	62 (34;75,8) [32;76]	61 (32;75) [31;74] **0,672**
	7 (5;9) [5;9]	7 (5;9) [5;9] **1,000**
Клинические признаки сакроилеита, n (%), **p-value***	7 (47)	7 (47) **1,000**
	7 (88)	7 (88) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Ригидность позвоночника, n (%), **p-value***	5 (33)	5 (33) **1,000**
	5 (63)	5 (63) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
СОЭ, мм/час, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	7 (3;28) [2;59]	7 (2;25) [2;57] **0,901**
	26,5 (15;36) [7;59]	26 (15;35) [5;57] **0,829**
	3 (3;4) [2;7]	2 (2;4) [2;6] **0,782**
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	3,4 (1,6;5,6) [0,1;31]	3,5 (1,2;5,6) [0,1;30] **0,512**
	4,6 (2,8;13) [0,1;31]	4,2 (2,5;12,8) [0,1;30] **0,425**
	2,2 (1;5) [1,5;4,6]	2,1 (1,1;5) [1,4;4,5] **0,637**
JSpADA, Me (Q1; Q3), [min; max] p-value*	**2 (0;4,5) [0;7]**	**2 (0;4,5) [0;6] 0,892**
	4,3 (3,5;6,8) [2;7]	**4 (3,2;6,5) [2;6] 0,784**
	0 (0;0) [0;0]	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)*

Число суставов с активным артритом у пациентов в стадии обострения составило 2,5 (0,5;3) [0;4], активных энтезитов – 2 (1,3;3,8) [0;4] (табл. 13).

Поражение суставов сопровождалось утренней скованностью у 5/8 (63%), воспалительной болью в спине – у 7/15 (88%), ригидностью позвоночника – у 5/15 (63%) пациентов, плохим самочувствием, по мнению родителя/пациента (ВАШ – 62 (34;75,8) [32;76] балла), высокой активностью по индексу JSpADA (4,3 (3,5;6,8) [2;7] балла).

Медиана показателя СОЭ составила 26,5 (15;36) [7;59] мм/час, концентрации СРБ сыворотки крови – 4,6 (2,8;13) [0,1;31] мг/л (табл. 13).

После проведения пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения юношеского анкилозирующего спондилита, непосредственно связанного с введением тиксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения индекса активности болезни JSpADA, p=0,892 (табл. 13).

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, представлена в табл. 14.

Пассивная иммунизация против COVID-19 проводилась на фоне противоревматической терапии у 13/15 (87%) пациентов с ЮАС: пероральные ГК получали 2/15 (13%), стандартные синтетические БМПРП – 9/15 (60%) пациентов (12 случаев назначения: метотрексата и сульфасалазина – по 5/12 (42%), микофенолата мофетила – 2/12 (16%)); ГИБП – 9/15 (60%) пациентов: этанерцепт – у 3/9 (33,3%), адалимумаб – у 4/9 (44,4%), тоцилизумаб – у 2/9 (22,2%) пациентов (табл. 14). Длительность противоревматической терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 составила 15,27 (4,73;23,10) [0,33; 47,87] мес.

После проведения доконтактной профилактики COVID-19 2/15 (13%) пациентов инициирована противоревматическая терапия: 1/15 (7%) назначен адалимумаб, 1/15 (7%) – сульфасалазин; 6/15 (40%) пациентов в стадии обострения заболевания проведена коррекция проводимой терапии: 5/6 (83%) впервые назначен ГИБП (по 2/5 (40%) – этанерцепт и адалимумаб, 1/5 (20%) – секукинумаб), 1/6 (17%) – метотрексат.

После проведения пассивной иммунизации пероральные ГК получали 2/15 (13%) пациентов, стандартные синтетические БМПРП – 10/15 (67%) (метотрексат – 5/10 (50%), сульфасалазин – 3/10 (30%), микофенолата

мофетил – 2/10 (20%)), ГИБП – 15/15 (100%) (этанерцепт – 5/15 (33%), адалимумаб – 7/15 (47%), тоцилизумаб – 2/15 (13%), секукинумаб – 1/15 (7%)) пациентов с ЮАС (табл. 14).

Таблица 14. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским анкилозирующим спондилитом, включенных в исследование, n=15

Препараты	Пациенты с ЮАС, n=15	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	После проведения доконтактной профилактики COVID-19
	Число пациентов абс. (%)	
Глюкокортикоиды		
ГК:	**2 (13)**	**2 (13)**
Пероральные	2 (13)	2 (13)
Внутривенные	0 (0)	0 (0)
Внутрисуставные	0 (0)	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП		
ссБМПРП:	**9 (60)**	**10 (67)**
Метотрексат	5 (33)	5 (33)
Сульфасалазин	5 (33)	3 (33)
Лефлуномид	0 (0)	0 (0)
Микофенолата мофетил	2 (13)	2 (13)
Гидкросихлорохин	0 (0)	0 (0)
Циклоспорин А	0 (0)	0 (0)
Азатиоприн	0 (0)	0 (0)
Колхицин	0 (0)	0 (0)
Таргетные синтетические БМПРП		
тсБМПРП:	**0 (0)**	**0 (0)**
Тофацитиниб	0 (0)	0 (0)
Упадацитиниб	0 (0)	0 (0)
Генно-инженерные биологические препараты		
ГИБП:	**9 (60)**	**15 (100)**
Инфликсимаб	0 (0)	0 (0)
Цертолизумаб	0 (0)	0 (0)
Этанерцепт	3 (20)	5 (33)
Адалимумаб	4 (27)	7 (47)
Голимумаб	0 (0)	0 (0)
Тоцилизумаб	2 (13)	2 (13)
Канакинумаб	0 (0)	0 (0)
Абатацепт	0 (0)	0 (0)
Ритуксимаб	0 (0)	0 (0)
Белимумаб	0 (0)	0 (0)
Меполизумаб	0 (0)	0 (0)

Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮАС через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 15.

В течение 9 мес. наблюдения после пассивной иммунизации против COVID-19 нарастания активности ЮАС не отмечалось. Напротив, на фоне проводимой противоревматической терапии уже к 3 мес. не зарегистрировано ни одного пациента с активным суставным синдромом и утренней скованностью. К 3 мес. число активных энтезитов статистически значимо уменьшилось, составило 0 (0;0) [0;3], p=0,022 и оставалось таковым в течение всего периода наблюдения.

Через 3, 6 и 9 мес. уменьшилось число пациентов с воспалительной болью в спине, которое составило 4/15 (27%), p=0,084, 3/15 (20%), p=0,318, 1/8 (13%), p=0,158, соответственно, и число пациентов с ригидностью позвоночника, которое составило 4/15 (27%), p=0,318, 4/15 (27%), p=1,000, 2/15 (25%), p=0,158, соответственно (табл.15).

Снижение активности заболевания сопровождалось улучшением состояния здоровья, о чем свидетельствует снижение балла ВАШ родителя/пациента с 68 (20;68) [20:68], p=0,036, до 65 (13;65) [13;65], p=0,426, и 24 [5;43], p=0,043, через 3, 6 и 9 мес., соответственно.

У пациентов в стадии обострения заболевания к 3 мес. нормализовались лабораторные показатели активности болезни: СОЭ снизилось до 4 (3;7,5) [2;9] мм/час, p=0,001, концентрация СРБ сыворотки крови – до 0,3 (0,2;1) [0,1;1,2] мг/л, p=0,001.

Через 6 и 9 мес. маркеры воспаления оставались в пределах референса: показатель СОЭ составил 3 (2;4) [2;5], p=0,016, 3 [2;4] мм/час, p=0,365, соответственно, концентрация СРБ сыворотки крови – 2,7 (0,8;3,5) [0,1;3,5], p=0,235, и 1 [0,4;1,5] мг/л, p=0,183, соответственно (табл. 15).

Таблица 15. Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита, через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=15**	**n=15**	**n=13**
Обострение	**n=5**	**n=5**	**n=2**
Ремиссия	**n=10**	**n=10**	**n=11**
Утренняя скованность, n (%) **p-value***	0 (0) **0,026***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,026***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Число суставов с активным артритом, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	0 (0;0) [0,0] **0,035***	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 (0;0) [0,0] **1,000**
	0 (0;0) [0,0] **0,015***	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 [0,0] **1,000**
	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 (0;0) [0,0] **1,000**
Число активных энтезитов, Me (Q1; Q3) [min; max], **p-value***	0 (0;0) [0;3] **0,022***	0 (0;0) [0;3] **1,000**	0 (0;0) [0;3] **1,000**
	0 (0;0) [0;3] **0,022***	0 (0;0) [0,3] **1,000**	0 [0;3] **1,000**
	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 (0;0) [0,0] **1,000**	0 (0;0) [0,0] **1,000**
ВАШ пациента, баллы, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	5 (4; 20) [4; 68] **0,001***	5 (3; 13) [2; 65] **0,009***	3 (3; 4,5) [3; 43] **0,070***
	68 (20;68) [20:68] **0,036***	65 (13;65) [13;65] **0,426***	24 [5;43] **0,043***
	4 (4;5) [4;6] **0,103**	4 (3;5) [2;6] **0,217**	3 (3;3) [3,3] **0,264**
Клинические признаки сакроилеита, n (%), **p-value***	4 (27) **0,084**	3 (20) **0,318**	1 (7,7) **0,158**
	4 (80) **0,084**	3 (60) **0,318**	1 (50) **0,158**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Ригидность позвоночника, n (%), **p-value***	4 (27) **0,318**	4 (27) **1,000**	2 (15) **0,158**
	4 (80) **0,318**	4 (80) **1,000**	2 (100) **0,158**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
СОЭ, мм/час, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	3 (2;6) [2;9] **0,006***	2 (2;3) [2;5] **0,025***	3 (2;4) [2;4] **0,408**
	4 (3;7,5) [2;9] **0,001***	3 (2;4) [2;5] **0,016***	3 [2;4] **0,365**
	2 (2;5,5) [2;7] **0,642**	2 (2;2,5) [2,4] **0,763**	3 (2,8;3,8) [2;4] **0,562**
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	1,9 (0,5;3,6) [0,1;4,5] **0,026***	3,1 (1,2;3,7) [0,1;4,6] **0,435**	1,5 (0,7) [0,4;4,3] **0,177**
	0,3 (0,2;1) [0,1;1,2] **0,001***	2,7 (0,8;3,5) [0,1;3,5] **0,235**	1 [0,4;1,5] **0,183**
	2,6 (1,9;3,9) [0,5;4,5] **0,623**	3,4 (1,1;4,2) [0,2;4,6] **0,672**	1,6 (0,8;2,5) [0,4;4,3] **0,362**
JSpADA, Me (Q1; Q3), [min; max] p-value*	**0 (0;2) [0;3] 0,009***	**0 (0;2) [0;3] 0,205**	**0 (0;1,5) [0;3] 0,960**
	2,5 (2;2,8) [2;3] 0,014*	**2 (1,8;2,8) [1,5;3] 0,145**	**2,5 [2;3] 0,567**
	0 (0;0) [0;0] 1,000	**0 (0;0) [0;0] 1,000**	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя*

Индекс активности юношеского анкилозирующего спондилита JSpADA к 3 мес. статистически значимо снизился, составил 2,5 (2;2,8) [2;3] балла, p=0,014, и сохранялся низким через 6 и 9 мес. наблюдения (табл. 15).

Доля пациентов в стадии ремиссии ЮАС на фоне проводимой противоревматической терапии после доконтактной профилактики COVID-19 увеличилась с 46,7% (7/15) до 67% (10/15) через 3 и 6 мес. и 85% (11/13) - через 9 мес.; в стадии обострения – снизилась с 53,3% (8/15) до 33% (5/15) через 3 и 6 мес. и 15% (2/13) - через.9 мес., p=0,084, p=1,000, p=0,084.

Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ЮА и ЮАС не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с юношеским артритом находятся в высоком риске развития новой коронавирусной инфекции в связи с применением поликомпонентной иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации против COVID-19 синтетические иммунодепрессанты, в том числе селективные, получали 70%, биологические препараты (ингибиторы ФНО-α; ИЛ-6р, ИЛ-1β антитела к CD20+В - лимфоцитам) – 74%, глюкокортикоиды – 19%; COVID-19 перенесли 56%: до дебюта ревматического заболевания – 42%, после установления диагноза ЮА, на фоне иммуносупрессивной терапии – 58%, противоревматическая терапия отменялась 54%, обострение заболевания после COVID-19 и отмены иммунодепрессантов зарегистрировано у половины пациентов с ЮА;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2

(тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект в течение 9 мес. у пациентов с юношеским артритом вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия), применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, биологические препараты и их комбинации), о чем свидетельствует значимое снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с 54% до 3% (p=0,001) у пациентов с юношеским артритом: без системных проявлений - с 77% до 2% (p=0,001), системным – с 43% до 6% (p=0,001); с юношеским анкилозирующим спондилитом – с 67% до 0% (p=0,001) - на момент и в течение 9 мес. после пассивной иммунизации, соответственно;

- пассивная иммунизация моноклональными антителами к SARS-CoV-2 не оказывала негативного влияния на течение юношеского артрита вне зависимисти от варианта и стадии заболевания (обострение/ремиссия), напротив обеспечила повышение приверженности и эффективности противоревматической терапии за счет сохраняющегося протективного эффекта против COVID-19 в течение 9 мес.; об этом свидетельствует снижение индексов активности ЮА – JADAS71 (p=0,001) и ЮАС – JSpADA (p=0,014) к 3 мес., увеличение доли пациентов в стадии ремиссии ЮА с 59% (на момент доконтактной профилактики) до 87%, 92%, 98%; ЮАС – с 47% до 67% (через 3 и 6 мес.) и 85% (через 9 мес.), уменьшение в стадии обострения ЮА – с 41% (на момент доконтактной профилактики) до 13%, 7% и 2%, соответственно, (p=0,001, p=0,003, p=0,015); ЮАС – с 53% (на момент доконтактной профилактики) до 33% (через 3 и 6 мес.) и 15% (через 9 мес.), соответственно (p=0,084, p=1,000, p=0,084);

- эффективность пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-Cov-2 не зависела от объема иммуносупресссивной терапии, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости COVID-19 в течение 9 мес. в условиях эскалации биологической терапии (ингибиторами ФНО-α; ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17, моноклональными антителами к CD20+В-лимфоцитам) – у 90%, синтетическими иммунодепрессантами, в

том числе селективными – у 76%, глюкокортикоидами – у одной четверти пациентов с юношеским артритом.

3.2.3. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системной красной волчанки

Характеристика пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование

Характеристика пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование, представлена в табл.16.

В исследование включены 38 пациентов (82% – девочек) с установленным диагнозом системной красной волчанки (далее – СКВ). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,86 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 1,65 г. (табл. 17). На момент проведения пассивной иммунизации 7/38 (18%) пациентов находились в стадии ремиссии заболевания, 31/38 (82%) – в стадии обострения.

Таблица 16. Характеристика пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование, n=38

Показатели	**Пациенты с СКВ, n=38**
Девочки, абс. (%)	31 (81,6)
Мальчики, абс. (%)	7 (18,4)
Возраст дебюта СКВ, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	12,86 (11,42; 13,90) [4,13; 16,58]
Длительность периода между дебютом СКВ и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	1,65 (0,97; 3,72) [0,08; 13,30]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	15,32 (13,67; 16,68) [12,29; 17,89]
Число пациентов в стадии ремиссии СКВ, абс. (%)	7 (18,4)
Число пациентов в стадии обострения СКВ, абс. (%)	31 (81,6)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	19 (50,0)
Число пациентов, перенесших вГФС в анамнезе, абс. (%)	3 (8)

Зарегистрировано 3 случая гемофагоцитарного синдрома в анамнезе у 3/38 (8%) пациентов (табл. 16).

Новую коронавирусную инфекцию перенесли 19/38 (50%) пациентов: 4/19 (21%) – до дебюта СКВ (3/4 (75%) в легкой и 1/4 (25%) – в среднетяжелой форме; 15/19 (79%) – после установления диагноза СКВ на фоне иммуносупрессивной терапии, из них 13/15 (87%) – в легкой форме, 2/15 (13%) – в среднетяжелой. На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась 7/15 (47%), продолжена – 8/15 (53%) пациентов.

Обострение основного заболевания зарегистрировано у 1/7 (14%) пациентов на фоне отмены иммуносупрессивной терапии и у 2/8 (25%), которым противоревматическая терапия продолжена.

В течение 3 мес. наблюдались 38 (100%) пациентов, 6 мес. – 37/38 (97%) (зарегистрирован 1 летальный исход вследствие тяжелого течения СКВ, пациент исключен из исследования), 9 мес. – 34/38 (89%) (3/38 (8%) выбыли из исследования по причине достижения 18-летия).

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование, представлена в табл. 17.

До проведения доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб иммуносупрессивная терапия проводилась всем пациентам с СКВ: ГК получали 37/38 (97%) (пероральные – 13/37 (35%), пероральные и внутривенные – 24/37 (65%)), стандартные синтетические БМПРП – 38/38 (100%) (79 случаев назначения: метотрексата – 6/79 (8%), микофенолата мофетила – 28/79 (35%), гидроксихлорохина – 37/79 (47%), циклоспорина А – 1/79 (1%), азатиоприна – 2/79 (3%), циклофосфана 5/79 (6%)), таргетные синтетические БМПРП (тофацитиниб) – 1/38 (3%) пациентов (табл. 17).

Генно-инженерные биологические препараты получали 17/38 (45%) пациентов с СКВ: 14/38 (37%) – 1 ГИБП, 3/38 (8%) – 2 и более ГИБП

(ритуксимаб в качестве предшествующего ГИБП получали 10/38 (26%), белимумаб – 5/38 (13%) пациентов).

Не получали ГИБП («биологически наивные») на момент проведения пассивной иммунизации 21/38 (55%) пациентов с СКВ (табл. 17).

Таблица 17. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование, n=38

Предшествующая терапия	**Пациенты с СКВ, n=38**
	Число пациентов абс. (%)
Глюкокортикоиды	
ГК:	**37 (97)**
Пероральные	37 (97)
Внутривенные	24 (63)
Внутрисуставные	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП	
ссБМПРП:	**38 (100)**
Метотрексат	6 (16)
Сульфасалазин	0 (0)
Лефлуномид	0 (0)
Микофенолата мофетил	28 (74)
Гидкросихлорохин	37 (97)
Циклоспорин А	1 (3)
Азатиоприн	2 (5)
Колхицин	0 (0)
Циклофосфан	5 (13)
Таргетные синтетические БМПРП	
тсБМПРП:	**1 (3)**
Тофацитиниб	1 (3)
Упадацитиниб	0 (0)
Генно-инженерные биологические препараты	
«Биологически наивные»	**21 (55)**
«Биологически ненаивные»	**17 (45)**
Один ГИБП	14 (37)
Два и более ГИБП	3 (8)
Ингибиторы ФНО-α	0 (0)
Ингибиторы ИЛ-1	0 (0)
Тоцилизумаб	0 (0)
Секукинумаб	0 (0)
Абатацепт	0 (0)
Ритуксимаб	10 (26)
Белимумаб	5 (13)

Показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности СКВ на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 18, 19.

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции у 7/38 (18%) пациентов зарегистрирована стадия ремиссии с СКВ, у 31/38 (82%) – стадия обострения.

На момент включения в исследование поражение ЦНС зарегистрировано у 10/31 (32%) пациентов (у 1/31 (3%) – психоз, у 1/31 (3%) – расстройства со стороны черепно-мозговых нервов, у 8/31 (26%) – головная боль), васкулит – у 14/31 (45%), артрит – у 7/31 (23%), миозит – у 1/31 (3%), сыпь – у 5/31 (16%), алопеция – у 6/31 (19%), язвы слизистых оболочек – у 3/31 (8%), плеврит – у 1/31 (3%), перикардит и лихорадка – у 2/31 (7%) пациентов (табл.18).

Поражение почек отмечалось у 8/31 (26%) пациентов: цилиндрурия – у 3/31 (10%) (Me числа патологических цилиндров в моче – 0 (0;0,25) [0;4,94] /мкл), гематурия – у 6/31 (19%) (Me числа эритроцитов в моче – 2,2 (0,9;3,2) [0,1;45,2] в п.з.), протеинурия – у 8/31 (26%) (Me количества белка в моче – 0,05 (0,02;0,85) [0,01;7,59] г/24 ч), пиурия – у 7/31 (23%) пациентов (Me числа лейкоцитов в моче – 2,5 (0,6;8,5) [0,1;23,4] в п.з.). У 14/31 (45%) пациентов, находящихся в обострении СКВ, наблюдалась гипокомплементемия, Me концентрации С3 компонента комплемента в крови составила 0,51 (0,43;0,85) [0,36;1,1] г/л, С4 компонента комплемента – 0,12 (0,09;0,27) [0,04;0,36] г/л, у 2/31 (7%) – тромбоцитопения, Me числа тромбоцитов крови – 200 (187;243,5) [95;302] тыс/мкл, у 6/31 (19%) – лейкопения, Me числа лейкоцитов составила 4,6 (2,97;6,08) [2,7;7,3] тыс/мкл.

Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI у пациентов в стадии обострения составил 8 (2;17,75) [0;38] баллов.

Повышение уровня антител к нативной ДНК зарегистрировано у 13/31 (42%) пациентов в стадии обострения заболевания, однако, величина данного

показателя не рассчитывалась в связи с выполнением исследования при помощи различных анализаторов (табл. 18, 19).

Таблица 18. Показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=38**	**n=38**
Обострение	**n=31**	**n=31**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Судороги, абс. (%) **p-value***	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Психоз, абс. (%) **p-value***	1 (2,6)	1 (2,6) **1,000**
	1 (3,2)	1 (3,2)**1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Синдром органического поражения мозга, абс. (%), **p-value***	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Зрительные нарушения, абс. (%) **p-value***	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов, абс. (%), **p-value***	1 (2,6)	1 (2,6) **1,000**
	1 (3,2)	1 (3,2) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Головная боль, абс. (%), **p-value***	8 (21,1)	8 (21,1) **1,000**
	8 (25,8)	8 (25,8) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Острое нарушение мозгового кровообращения, абс. (%), **p-value***	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Васкулит, абс. (%) **p-value***	14 (36,8)	14 (36,8) **1,000**
	14 (45,2)	14 (45,2) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Артрит, абс. (%) **p-value***	7 (18,4)	7 (18,4) **1,000**
	7 (22,6)	7 (22,6) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Миозит, абс. (%) **p-value***	1 (2,6)	1 (2,6) **1,000**
	1 (3,2)	1 (3,2) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**

Таблица 18. Показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=38**	**n=38**
Обострение	**n=31**	**n=31**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Цилиндрурия, абс. (%), **p-value***	3 (7,9)	3 (7,9) **1,000**
	3 (9,7)	3 (9,7) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Гематурия, абс. (%) **p-value***	6 (15,8)	6 (15,8) **1,000**
	6 (19,4)	6 (19,4) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Протеинурия, абс. (%) **p-value***	8 (21,1)	8 (21,1) **1,000**
	8 (25,8)	8 (25,8) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Пиурия, абс. (%) **p-value***	7 (18,4)	7 (18,4) **1,000**
	7 (22,6)	7 (22,6) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Высыпания, абс. (%) **p-value***	5 (13,2)	5 (13,2) **1,000**
	5 (16,1)	5 (16,1) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Алопеция, абс. (%) **p-value***	6 (15,8)	6 (15,8) **1,000**
	6 (19,4)	6 (19,4) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Язвы слизистых оболочек, абс. (%) **p-value***	3 (7,9)	3 (7,9) **1,000**
	3 (7,9)	3 (7,9) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Плеврит, абс. (%) **p-value***	1 (2,6)	1 (2,6) **1,000**
	1 (3,2)	1 (3,2) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Перикардит, абс. (%) **p-value***	2 (5,3)	2 (5,3) **1,000**
	2 (6,5)	2 (6,5) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Низкий уровень комплемента, абс. (%) **p-value***	14 (36,8)	14 (36,8) **1,000**
	14 (45,2)	14 (45,2) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**

Таблица 18. Показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=38**	**n=38**
Обострение	**n=31**	**n=31**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Повышение уровня антител к ДНК, абс. (%), **p-value***	13 (34)	13 (34) **1,000**
	13 (100)	13 (100) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Лихорадка, абс. (%) **p-value***	2 (5,3)	2 (5,3) **1,000**
	2 (6,5)	2 (6,5) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Тромбоцитопения, абс. (%), **p-value***	2 (5,3)	2 (5,3) **1,000**
	2 (6,5)	2 (6,5) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Лейкопения, абс. (%) **p-value***	6 (15,8)	6 (15,8) **1,000**
	6 (19,4)	6 (19,4) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
SELENA-SLEDAI, Me (Q1; Q3), [min; max], p-value*	**8 (2; 17,75) [0; 38]**	**8 (2; 17,75) [0; 38] 1,000**
	8 (2; 17,75) [0; 38]	**8 (2; 17,75) [0; 38] 1,000**
	0 (0;0) [0;0]	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)*

Таблица 19. Лабораторные показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=38**	**n=38**
Обострение	**n=31**	**n=31**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Иммунологический анализ крови		
С3 компонент комплемента, г/л, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,62-1,2, **p-value***	0,75 (0,52;0,91) [0,36;1,23]	0,74 (0,53;0,92) [0,35;1,24] **0,835**
	0,51 (0,43;0,85) [0,36;1,1]	0,52 (0,42;0,86) [0,35;1,09] **0,853**
	0,85 (0,73;0,92) [0,67;1,23]	0,84 (0,72;0,93) [0,66;1,24] **0,972**

Таблица 19. Лабораторные показатели активности системной красной волчанки на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=38**	**n=38**
Обострение	**n=31**	**n=31**
Ремиссия	**n=7**	**n=7**
Иммунологический анализ крови		
С4 компонент комплемента, г/л, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,16-0,37, **p-value***	0,23 (0,12;0,34) [0,04;0,39]	0,23 (0,10;0,34) [0,05;0,39] **0,874**
	0,12 (0,09;0,27) [0,04;0,36]	0,13 (0,11;0,34) [0,05;0,39] **0,952**
	0,26 (0,19;0,34) [0,16;0,39]	0,25 (0,18;0,35) [0,17;0,39] **0,981**
Клинический анализ крови		
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3), [min; max], N=150-450 тыс/мкл, **p-value***	204 (189;243) [95;302]	205 (190;244) [93;302] **0,689**
	200 (187;243,5) [95;302]	200 (185;240) [93;302] **0,561**
	212 (196,5; 240) [185;280]	213 (197; 240) [185;282] **0,478**
Лейкоциты, Me (Q1; Q3), [min; max], N=4,5-11,5 тыс/мкл, **p-value***	4,7 (3,6;6,06) [2,6;8,4]	4,7 (3,4;6,2) [2,7;8,4] **0,721**
	4,6 (2,97;6,08) [2,7;7,3]	4,6 (2,9;6,1) [2,7;7,5] **0,653**
	4,8 (3,7;6,3) [2,6;8,4]	4,7 (3,7;6,4) [2,5;8,4] **0,464**
Общий анализ мочи		
Цилиндры, /мкл, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0-0,7, **p-value***	0 (0;0,25) [0;4,94]	0 (0;0,25) [0;4,9] **0,924**
	0 (0;0,25) [0;4,94]	0 (0;0,25) [0;4,9] **0,957**
	0 (0;0,3) [0;0,6]	0 (0;0,3) [0;0,6] **1,000**
Эритроциты в п.з., Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,1-3, **p-value***	2,1 (0,9;3,02) [0,1;45,2]	2 (0,9;3,1) [0,1;45] **0,891**
	2,2 (0,9;3,2) [0,1;45,2]	2,2 (0,9;3,5) [0,1;45] **0,769**
	1,9 (1,2;2,8) [0,1;3,5]	1,7 (1,2;2,7) [0,1;3,4] **0,874**
Белок г/24 ч., Me (Q1; Q3), [min; max], N<0,1, **p-value***	0,04 (0,02;0,2) [0,01;7,59]	0,04 (0,02;0,2) [0,01;7,63] **0,937**
	0,05 (0,02;0,85) [0,01;7,59]	0,05 (0,02;0,85) [0,01;7,62] **0,976**
	0,03 (0,02;0,06) [0,01;0,08]	0,03 (0,02;0,06) [0,01;0,07] **0,856**
Лейкоциты в п.з., Me (Q1; Q3), [min; max], N=0-2, **p-value***	2,4 (0,7;7) [0,14;23,4]	2,4 (0,7;7) [0,1;23,2] **0,871**
	2,5 (0,6;8,5) [0,1;23,4]	2,5 (0,6;8,5) [0,1;23,2] **0,822**
	2,35 (1,4;4) [0,5;3,9]	2,4 (1,4;4,2) [0,5;3,7] **0,784**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)*

После пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения системной красной волчанки, непосредственно связанного с введением тиксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения показателя индекса активности болезни SELENA-SLEDAI, p=1,000.

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с СКВ, включенных в исследование, представлена в табл. 20.

На момент пассивной иммунизации против COVID-19 всем пациентам с СКВ проводилась противоревматическая терапия: ГК получали 37/38 (97%) пациентов (пероральные – 34/37 (92%), пероральные и внутривенные – 3/37 (8%)), стандартные синтетические БМПРП – все пациенты (66 случаев назначения: метотрексата и азатиоприна – по 1/66 (1,5%), микофенолата мофетила – 31/66 (47%), гидроксихлорохина – 33/66 (50%)), тсБМПРП (тофацитиниб) – 1/38 (3%), ГИБП (белимумаб) – 5/38 (14%) пациентов (табл.20).

Длительность противоревматический терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с СКВ составила 16,57 (7,53; 36,77) [0,37; 153,87] мес.

После проведения доконтактной профилактики COVID-19 31/38 (82%) пациентов, находящихся в стадии обострении заболевания, проведена коррекция противоревматической терапии: 8/31 (26%) впервые назначен ГИБП (6/8 (75%) – ритуксимаб, 2/6 (25%) – белимумаб), 1/31 (3%) – пероральные ГК, 3/31 (10%) – таргетные синтетические БМПРП (1/31 (3%) – упадацитиниб, 2/31 (6%) – тофацитиниб); 14/31 (45%) – к терапии добавлены стандартные синтетические БМПРП (6/14 (43%) – микофенолата мофетил, 5/14 (36%) – гидроксихлорохин, 3/21%) – метотрексат), 5/31 (16%) – увеличена доза микофенолата мофетила и/или гидроксихлорохина в соответствии с актуальными антропометрическими данными.

Таблица 20. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системной красной волчанкой, включенных в исследования, n=38

Препараты	Пациенты с СКВ, n=38	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	После проведения доконтактной профилактики COVID-19
	Число пациентов абс. (%)	
Глюкокортикоиды		
ГК:	**37 (97)**	**38 (100)**
Пероральные	37 (97)	38 (100)
Внутривенные	3 (8)	2 (5)
Внутрисуставные	0 (0)	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП		
ссБМПРП:	**38 (100)**	**38 (100)**
Метотрексат	1 (3)	0 (0)
Сульфасалазин	0 (0)	0 (0)
Лефлуномид	0 (0)	0 (0)
Микофенолата мофетил	31 (82)	33 (87)
Гидкросихлорохин	33 (87)	34 (89)
Циклоспорин А	0 (0)	0 (0)
Азатиоприн	1 (3)	1 (3)
Колхицин	0 (0)	0 (0)
Таргетные синтетические БМПРП		
тсБМПРП:	**1 (3)**	**4 (11)**
Тофацитиниб	1 (3)	3 (8)
Упадацитиниб	0 (0)	1 (3)
Генно-инженерные биологические препараты		
ГИБП:	**5 (14)**	**13 (34)**
Инфликсимаб	0 (0)	0 (0)
Цертолизумаб	0 (0)	0 (0)
Этанерцепт	0 (0)	0 (0)
Адалимумаб	0 (0)	0 (0)
Голимумаб	0 (0)	0 (0)
Тоцилизумаб	0 (0)	0 (0)
Ритуксимаб	0 (0)	6 (16)
Белимумаб	5 (14)	7 (18)
Меполизумаб	0 (0)	0 (0)

Глюкокортикоиды после проведения пассивной иммунизации получали все пациенты с СКВ (пероральные – 36/38 (95%), пероральные и внутривенные – 2/38 (5%)), стандартные синтетические БМПРП – также все пациенты (80 случаев назначения (метотрексата – 4/80 (5%), микофенолата мофетила – 37/80 (46,25%), гидроксихлорохина – 38/80 (47,5%), азатиоприна – 1/80 (1,25%)), таргетные синтетические БМПРП – 4/38 (11%) (тофацитиниб

– 3/4 (75%), упадацитиниб – 1/4 (25%)) пациентов, ГИБП – 13/38 (34%) (6/13 (46%) – ритуксимаб, 7/13 (54%) – белимумаб) (табл. 20).

Показатели активности системной красной волчанкой через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности СКВ через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 21, 22.

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии клинические показатели активности СКВ статистически значимо снижались: через 3 мес. уменьшилось число пациентов с головной болью (p=0,046), васкулитом (p=0,003), артритом (p=0,026) и кожными высыпаниями (p=0,026), перикардит и плеврит не выявлялись ни у одного пациента (табл. 21).

В течение всего периода наблюдения отмечалась положительная динамика лабораторных показателей, отражающих поражение почек. К 6 мес. после пассивной иммунизации тиксагевимабом+цилгавимабом не зарегистрировано ни одного пациента с цилиндрурией (Me числа патологических цилиндров в моче 0 (0;0) [0;0,5] /мкл) и пиурией (Me числа лейкоцитов в моче 1,2 (0,5;2,3) [0,2;3,7] в п.з.), к 9 мес. - у всех пациентов купирована гематурия (Me числа эритроцитов в моче 1,4 (0,3;2,3) [0,1;3,4] в п.з.), протеинурия (Me количества белка в моче 0,04 (0,02;0,06) [0,01;0,35] г/24 ч.) сохранялась у 1/4 (25%) пациентов в обострении СКВ. Число пациентов с низким уровнем комплемента к 3 мес. уменьшилось до 2/12 (17%), p=0,001; Me концентрации C3 компонента комплемента составила 0,86 (0,62;1,1) [0,49;1,25] г/л, p=0,005, C4 компонента комплемента – 0,25 (0,19;0,3) [0,17;0,39], p=0,114. Повышение уровня антител к нативной ДНК наблюдалось у 10/12 (83%), 7/7 (100%), 3/4 (75%) через 3, 6 и 9 мес. наблюдения, соответственно.

К 3 мес. после проведения доконтактной профилактики ни у одного пациента не регистрировалась тромбоцитопения (Me числа тромбоцитов в крови – 209 (194;253) [167;297] тыс/мкл). Лейкопения (Me числа лейкоцитов в крови 5,6 (4,7;7,2) [3,9;9,2] тыс/мкл) купирована у всех пациентов к 9 мес. наблюдения (табл. 21, 22).

Таблица 21. Показатели активности системной красной волчанки через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=38**	**n=37**	**n=34**
Обострение	**n=12**	**n=7**	**n=4**
Ремиссия	**n=26**	**n=30**	**n=30**
Судороги, абс. (%) **p-value***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Психоз, абс. (%) **p-value***	1 (2,6) **1,000**	1 (2,7) **1,000**	1 (2,9) **1,000**
	1 (8,3) **1,000**	1 (14) **1,000**	1 (25) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Синдром органического поражения мозга, абс. (%) **p-value***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Зрительные нарушения, абс. (%) **p-value***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Головная боль, абс. (%), **p-value***	4 (10,5) **0,046***	2 (5,4) **0,158**	2 (5,9) **1,000**
	4 (33,3) **0,046***	2 (29) **0,158**	2 (50) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Острое нарушение мозгового кровообращения, абс. (%), **p-value***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Васкулит, абс. (%) **p-value***	5 (13,2) **0,003***	3 (8,1) **0,318**	3 (8,8) **1,000**
	5 (41,7) **0,003***	3 (43) **0,318**	3 (75) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Артрит, абс. (%) **p-value***	2 (5,3) **0,026***	2 (5,4) **0,318**	1 (2,9) **0,318**
	2 (16,7) **0,026***	2 (29) **0,318**	1 (25) **0,318**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**

Таблица 21. Показатели активности системной красной волчанки через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=38**	**n=37**	**n=34**
Обострение	**n=12**	**n=7**	**n=4**
Ремиссия	**n=26**	**n=30**	**n=30**
Миозит, абс. (%) **p-value***	1 (2,6) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	1 (8,4) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Цилиндрурия, абс. (%), **p-value***	2 (5,3) **0,564**	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**
	2 (16,7) **0,564**	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Гематурия, абс. (%) **p-value***	5 (13,2) **0,655**	1 (2,7) **0,084**	0 (0) **1,000**
	5 (41,7) **0,655**	1 (14) **0,084**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Протеинурия, абс. (%) **p-value***	6 (15,8) **0,158**	4 (10,8) **0,318**	1 (2,9) **0,318**
	6 (50) **0,158**	4 (57) **0,318**	1 (25) **0,318**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Пиурия, абс. (%) **p-value***	2 (5,3) **0,059**	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**
	2 (16,7) **0,059**	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Высыпания, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,026***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,026***	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Алопеция, абс. (%) **p-value***	4 (10,5) 0,158	4 (10,8) 1,000	3 (8,8) 1,000
	4 (33,3) **0,158**	4 (57) **1,000**	3 (75) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Язвы слизистых оболочек, абс. (%) **p-value***	1 (2,6) **0,158**	2 (5,4) **0,318**	0 (0) **1,000**
	1 (2,6) **0,158**	2 (29) **0,318**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Плеврит, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Перикардит, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,318**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Низкий уровень комплемента, абс. (%) **p-value***	2 (5,3) **0,001***	2 (5,4) **1,000**	1 (2,9) **0,318**
	2 (16,7) **0,001***	2 (29) **1,000**	1 (25) **0,318**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**

Таблица 21. Показатели активности системной красной волчанки через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=38**	**n=37**	**n=34**
Обострение	**n=12**	**n=7**	**n=4**
Ремиссия	**n=26**	**n=30**	**n=30**
Повышение уровня антител к ДНК, абс. (%) **p-value***	10 (26,3) **0,084**	7 (19) **1,000**	3 (8,8) **0,318**
	10 (83) **0,084**	7 (100) **1,000**	3 (75) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Лихорадка, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,158**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,158**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Тромбоцитопения, абс. (%) **p-value***	0 (0) **0,158**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **0,158**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
Лейкопения, абс. (%) **p-value***	3 (7,9) **0,257**	2 (5,4) **1,000**	0 (0) **1,000**
	3 (25) **0,257**	2 (20) **1,000**	0 (0) **1,000**
	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**	0 (0) **1,000**
SELENA-SLEDAI, Me (Q1; Q3), [min; max], p-value*	**2 (0; 8) [0; 31] 0,001***	**1 (0; 2) [0; 30] 0,027***	**0 (0; 0) [8; 26] 0,057**
	2 (0; 8) [0; 31] 0,001*	**1 (0; 2) [0; 30] 0,027***	**0 (0; 2) [0; 26] 0,057**
	0 (0;0) [0;0] 1,000	**0 (0;0) [0;0] 1,000**	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя*

Показатель активности СКВ SELENA-SLEDAI у пациентов в стадии обострения СКВ статистически значимо снижался к 3 и 6 мес. наблюдения и составил 2 (0;8) [0,31] балла, p=0,001, и 1 (0,2) [0;30] балл, p=0,027, соответственно.

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 доля пациентов в стадии ремиссии СКВ статистически достоверно увеличилась с 18% (7/38) до 68% (26/38), 81% (30/37), 88% (30/34), в обострении – уменьшилась с 82% (31/38) до 32% (12/38), 19% (7/37), 12% (4/34), соответственно, p=0,001, p=0,026, p=0,046. Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с СКВ не сопровождалась

аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

Таблица 22. Лабораторные показатели активности системной красной волчанки через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=38**	**n=37**	**n=34**
Обострение	**n=12**	**n=7**	**n=4**
Ремиссия	**n=26**	**n=30**	**n=30**
Иммунологический анализ крови			
С3 компонент комплемента, г/л, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,62-1,2, **p-value***	0,8 (0,68;0,9) [0,49;1,25] **0,149**	0,73 (0,67;0,84) [0,5;1,25] **0,373**	0,78 (0,72;0,93) [0,45;1,2] **0,332**
	0,86 (0,62;1,1) [0,49;1,25] **0,005***	0,68 (0,64;1,2) [0,5;1,25] **0,235**	0,81 (0,74;0,92) [0,45;0,98] **0,960**
	0,78 (0,72;0,85) [0,63;0,92] **0,401**	0,78 (0,72;0,82) [0,64;0,92] **0,242**	0,76 (0,7;1,11) [0,64;1,2] **0,937**
С4 компонент комплемента, г/л, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,16-0,37, **p-value***	0,25 (0,19;0,32) [0,16;0,39] **0,238**	0,26 (0,19;0,31) [0,16;0,39] **0,976**	0,26 (0,2;0,36) [0,14;1,2] **0,617**
	0,25 (0,19;0,3) [0,17;0,39] **0,114**	0,27 (0,19;0,31) [0,18;0,39] **0,963**	0,25 (0,2;0,32) [0,18;0,36] **0,942**
	0,24 (0,18;0,34) [0,16;0,38] **0,981**	0,24 (0,18;0,32) [0,16;0,35] **0,957**	0,31 (0,19;0,64) [0,14;1,2] **0,384**
Клинический анализ крови			
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3), [min; max], N=150-450 тыс/мкл **p-value***	249 (203;273) [176;305] **0,002***	209 (194;253) [167;297] **0,017***	214 (199;260,5) [176;342] **0,435**
	229 (201;274,3) [176;305] **0,009***	200 (184,5;242,3) [167;297] **0,444**	242,5 (216,8;320) [212;342] **0,564**
	251 (217;276,5) [197;280] **0,426**	218 (209,5;259) [205;265] **0,342**	208 (196,5;260) [176;296] **0,532**
Лейкоциты, Me (Q1; Q3), [min; max], N=4,5-11,5 тыс/мкл **p-value***	5,7 (4,6;6,8) [2,5;8,3] **0,041***	5,7 (4,4;7,2) [2,8;9,3] **0,711**	5,6 (4,7;7,2) [3,9;9,2] **0,424**
	5,4 (3,9;6,6) [2,5;8,3] **0,226**	5,8 (4;7,2) [2,8;8,4] **0,728**	4,7 (4,05;5,9) [3,9;6,8] **0,567**
	6,4 (4,6;7,3) [3,9;8,3] **0,197**	5,7 (4,6;7,8) [3,8;9,2] **0,810**	6,5 (5,09;7,47) [4,6;9,2] **0,757**
Общий анализ мочи			
Цилиндры, /мкл, Me (Q1; Q3), [min; max], N=0-0,7 **p-value***	0 (0;0,2) [0;4,23] **0,144**	0 (0;0) [0;0,5] **0,085**	0 (0;0) [0;0,3] **0,675**
	0 (0;0,2) [0;4,23] **0,171**	0 (0;0) [0;0,5] **0,124**	0 (0;0) [0;0,3] **0,857**
	0 (0;0,2) [0;0,3] **0,415**	0 (0;0) [0;0,3] **0,364**	0 (0;0) [0;0,3] **0,542**

Таблица 22. Лабораторные показатели активности системной красной волчанки через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	Через 3 мес.	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=38**	**n=37**	**n=34**
Обострение	**n=12**	**n=7**	**n=4**
Ремиссия	**n=26**	**n=30**	**n=30**
Общий анализ мочи			
Эритроциты в п.з., Me (Q1; Q3), [min; max], N=0,1-3, **p-value***	2,1 (0,6;3,2) [0,1;20,2] **0,085**	1,8 (0,5;2,7) [0,1;14,6] **0,149**	1,4 (0,5;2,3) [0,1;3,4] **0,218**
	2,4 (0,8;3,4) [0,1;20,2] **0,230**	2 (0,5;2,9) [0,1;14,6] **0,147**	1,2 (0,3;2) [0,1;3,1] **0,047***
	0,9 (0,2;2,1) [0,1;3,4] **0,227**	1 (0,3;1,9) [0,1;2,4] **0,564**	1,9 (1,2;2,6) [0,5;3,4] **0,156**
Белок г/24 ч., Me (Q1; Q3), [min; max], N<0,1, **p-value***	0,04 (0,02;0,08) [0,004;3,76] **0,080**	0,05 (0,02;0,07) [0,02;1,32] **0,114**	0,04 (0,02;0,06) [0,01;0,35] **0,043***
	0,05 (0,012;0,26) [0,01;3,76] **0,051**	0,05 (0,02;0,15) [0,002;1,32] **0,085**	0,04 (0,02;0,07) [0,01;0,35] **0,093**
	0,03 (0,02;0,06) [0,01;0,07] **0,842**	0,03 (0,02;0,05) [0,01;0,07] **0,896**	0,02 (0,01;0,05) [0,02;0,06] **0,525**
Лейкоциты в п.з., Me (Q1; Q3), [min; max], N=0-2 **p-value***	1,5 (0,5;2,3) [0,1;15,4] **0,001***	1,2 (0,5;2,3) [0,2;3,7] **0,897**	1,4 (0,6;2,5) [0,1;3,4] **0,881**
	1,5 (0,3;2,5) [0,1;15,4] **0,009***	1,3 (0,6;2,4) [0,2;3,7] **0,912**	1,3 (0,6;2,7) [0,1;3,4] **0,834**
	1,4 (0,5;1,9) [0,2;2,5] **0,051**	0,9 (0,2;1,9) [0,2;3,7] **0,968**	1,6 (0,5;2,2) [0,2;3,2] **0,782**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя*

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с системной красной волчанкой находятся в высоком риске развития новой коронавирусной инфекции в связи с применением поликомпонентной иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации против COVID-19 глюкокортикоиды получали 97% (пероральные – 92%, пероральные и внутривенные – 8%), синтетические болезньмодифицирующие противоревматические препараты – 100%

(микофенолата мофетил – 47%, гидроксихлорохин – 50%), антиВклеточный генно-инженерный биологический препарат белимумаб – 14%; COVID-19 перенесли 50% пациентов: до дебюта СКВ – 21%, после установления диагноза СКВ на фоне иммуносупрессивной терапии – 79%, противоревматическая терапия отменялась 47% пациентов;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект в течение 9 мес. у пациентов с системной красной волчанкой вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия), применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, биологические препараты и их комбинации), о чем свидетельствует значимое снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с 50% до 0% (p=0,001) – до и в течение 9 мес. после пассивной иммунизации, соответственно;

- пассивная иммунизация против COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом не оказывала негативного влияния на течение системной красной волчанки вне зависимости от стадии заболевания (обострение/ремиссия), обеспечила повышение приверженности и эффективности противоревматической терапии за счет сохраняющегося протективного эффекта против новой коронавирсуной инфекции в течение 9 мес.; об этом свидетельствует статистически значимое снижение индекса активности СКВ SELENA-SLEDAI к 3 и 6 мес. (p=0,001, p=0,027) наблюдения, увеличение доли пациентов в стадии ремиссии с 18% (на момент доконтактной профилактики) до 68%, 81%, 88%, уменьшение в стадии обострения – с 82% (на момент доконтактной профилактики) до 32%, 19%, 12% через 3, 6, 9 мес. соответственно (p=0,001, p=0,026, p=0,046);

- эскалация противоревматической терапии после проведения доконтактной профилактики COVID-19 не сопровождалась снижением эффективности пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-Cov-2, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости

новой коронавирусной инфекцией в течение 9 мес. в условиях применения глюкоротикоидов, стандартных синтетических болезньмодифицирующих противоревматических препаратов у всех пациентов, селективных иммунодепрессантов – у 10%; генно-инженерных биологических препаратов, в том числе антиВклеточных моноклональных антител – у 13% пациентов с СКВ.

3.2.4 Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского дерматомиозита

Характеристика пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование

Характеристика пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, представлена в табл. 23.

В исследование включены 19 пациентов (12/19 (63%) – девочки) с установленным диагнозом юношеского дерматомиозита (далее - ЮДМ). Медиана возраста дебюта заболевания составила 9,4 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 4,15 г. (табл. 22).

На момент проведения пассивной иммунизации 8/19 (42%) пациентов находились в стадии ремиссии заболевания, 11/19 (58%) – в стадии обострения.

Вторичный гемофагоцитарный синдром в анамнезе зарегистрирован у 1/19 (5%) пациентов (табл. 23).

Новую коронавирусную инфекцию до доконтактной профилактики пернесли 12/19 (63%) пациентов с ЮДМ, включенных в исследование: 5/12 (42%) – до дебюта ЮДМ (4/5 (80%) – в легкой и 1/4 (20%) – в среднетяжелой форме); 7/12 (58%) – после установления диагноза ЮДМ на фоне иммуносупрессивной терапии (5/7 (72%) – в легкой, 1/7 (14%) – в среднетяжелой и 1/7 (14%) – в тяжелой форме).

На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась у 2/7 (29%) пациентов, продолжена – у 5/7 (71%).

Обострение основного заболевания зарегистрировано у 1/2 (50%) пациентов на фоне отмены иммуносупрессивной терапии и у 1/5 (20%) – в условиях ее продолжения.

В течение 3, 6 и 9 мес. наблюдались 19 (100%) пациентов с ЮДМ.

Таблица 23. Характеристика пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, n=19

Показатели	**Пациенты с ЮДМ, n=19**
Девочки, абс. (%)	12 (63,2)
Мальчики, абс.(%)	7 (36,8)
Возраст дебюта ЮДМ, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	9,40 (5,66; 11,84) [3,07; 16,35]
Длительность периода между дебютом ЮДМ и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	4,15 (2,71; 6,90) [0,22; 13,5]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	13,80 (12,75; 15,99) [12,08; 16,95]
Число пациентов в стадии ремиссии ЮДМ, абс. (%)	8 (42,1)
Число пациентов в стадии обострения ЮДМ, абс. (%)	11 (57,9)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	12 (63,2)
Число пациентов, перенесших вГФС в анамнезе, абс. (%)	1 (5)

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, представлена в табл. 24.

До пассивной иммунизации против COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб противоревматическая терапия проводилась всем пациентам с ЮДМ: ГК получали все пациенты (пероральные – 6/19 (32%), пероральные и внутривенные – 13/19 (68%)), стандартные синтетические БМПРП также все пациенты (35 случаев назначения: метотрексата – 16/35 (6%), микофенолата мофетила – 11/35 (31%), гидроксихлорохина – 6/35

(17%), циклоспорина А – 1/35 (3%), циклофосфана – 1/35 (3%)), таргетные синтетические БМПРП (упадацитиниб) – 1/19 (5%) пациентов (табл. 24).

Таблица 24. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, n=19

Предшествующая терапия	Пациенты с ЮДМ, n=19
	Число пациентов абс. (%)
Глюкокортикоиды	
ГК:	**19 (100)**
Пероральные	19 (100)
Внутривенные	13 (68)
Внутрисуставные	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП	
ссБМПРП:	**19 (100)**
Метотрексат	16 (84)
Сульфасалазин	1 (5)
Лефлуномид	0 (0)
Микофенолата мофетил	11 (58)
Гидкросихлорохин	6 (32)
Циклоспорин А	1 (5)
Азатиоприн	0 (0)
Колхицин	0 (0)
Циклофосфан	1 (5)
Таргетные синтетические БМПРП	
тсБМПРП:	**1 (5)**
Тофацитиниб	0 (0)
Упадацитиниб	1 (5)
Генно-инженерные биологические препараты	
«Биологически наивные»	**9 (47)**
«Биологически ненаивные»	**10 (53)**
Один ГИБП	9 (47)
Два и более ГИБП	1 (5)
Ингибиторы ФНО-α	0 (0)
Ингибиторы ИЛ-1	1 (5)
Тоцилизумаб	0 (0)
Секукинумаб	0 (0)
Абатацепт	3 (16)
Ритуксимаб	6 (32)

Генно-инженерные биологические препараты получали 10/19 (53%) пациентов: 9/19 (47%) – 1 ГИБП, 1/19 (5%) – 2 и более ГИБП (анакинру в качестве предшествующего ГИБП – 1/19 (5%), абатацепт – 2/19 (11%),

ритуксимаб – 6/19 (32%) пациентов). Не получали ГИБП («биологические наивные» 9/19 (47%) пациентов с ЮДМ (табл.24).

Показатели активности юношеского дерматомиозита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮДМ на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 25.

Таблица 25. Показатели активности юношеского дерматомиозита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
Общая когорта	**n=19**	**n=19**
Обострение	**n=11**	**n=11**
Ремиссия	**n=9**	**n=9**
Слабость мышц верхних конечностей, абс. (%)	5 (26)	5 (26) **1,000**
	5 (45)	5 (45) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Слабость мышц нижних конечностей, абс. (%)	8 (42)	8 (42) **1,000**
	8 (73)	8 (73) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Симптом Говерса, абс. (%)	8 (42)	8 (42) **1,000**
	8 (73)	8 (73) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Слабость мышц шеи, абс. (%)	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Слабость мышц живота, абс. (%)	3 (16)	3 (16) **1,000**
	3 (27)	3 (27) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Нарушение походки, абс. (%)	8 (42)	8 (42) **1,000**
	8 (73)	8 (73) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Нарушение глотания, абс. (%)	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
Ринолалия, абс. (%)	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**
	0 (0)	0 (0) **1,000**

Таблица 25. Показатели активности юношеского дерматомиозита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания		Контрольные точки	
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	После проведения доконтактной профилактики COVID-19
Общая когорта		**n=19**	**n=19**
Обострение		**n=11**	**n=11**
Ремиссия		**n=9**	**n=9**
Васкулит, абс. (%)		3 (16)	3 (16) **1,000**
		3 (27)	3 (27) **1,000**
		0 (0)	0 (0) **1,000**
Функциональный класс, абс. (%)	**нормальное функционирование**	11 (58)	11 (58) **1,000**
	усталость после прогулки, общая слабость	3 (16)	3 (16) **1,000**
	необходимость в помощи при ходьбе по лестнице и ежедневной активности	5 (26)	5 (26) **1,000**
	необходимость в перемещении на инвалидном кресле	0 (0)	0 (0) **1,000**
Распространенность кожного синдрома, абс. (%)	**отсутствие изменений**	14 (74)	14 (74) **1,000**
	околосуставные изменения	1 (6)	1 (6) **1,000**
	изменения на разгибательных поверхностях конечностей	2 (11)	2 (11) **1,000**
	вовлечение туловища	2 (11)	2 (11) **1,000**
Симптом Готтрона, абс. (%)	**отсутствует**	15 (79)	15 (79) **1,000**
	слабый	1 (5)	1 (5) **1,000**
	умеренный	3 (16)	3 (16) **1,000**
	тяжелый	0 (0)	0 (0) **1,000**
DAS, Me (Q1; Q3), [min; max]		**3 (0; 8) [0; 12]**	**3 (0; 8) [0; 12] 1,000**
		6 (2; 9) [1; 12]	**6 (2; 9) [1; 12] 1,000**
		0 (0;0) [0;0]	**0 (0;0) [0;0] 1,000**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы ($p < 0,05$)*

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссия ЮДМ зарегистрирована у 8/19 (42%), стадия обострения – у 11/19 (58%) пациентов.

У 8/11 (73%) наблюдался миопатический синдром: слабость мышц шеи – у 3/11 (27%), слабость мышц верхних конечностей – у 5/11 (45%), слабость мышц нижних конечностей, симптом Говерса и нарушение походки – у 8/11 (73%), в связи с чем 5/11 (45%) пациентов нуждались в помощи при ходьбе по лестнице и ежедневной активности, а 3/11 (9%) испытывали усталость после прогулки и общую слабость. Кожный синдром отмечался у 5/11 (45%) пациентов: признаки васкулита – у 3/11 (27%), эритема – у 4/11 (36%) (с вовлечением туловища – у 2/11 (18%), с изменениями на разгибательных поверхностях конечностей, симптомом «шали» – у 2/11 (18%), околосуставными изменениями – у 1/11 (9%)), симптом Готтрона – у 4/11 (36%). Показатель индекса активности болезни DAS у пациентов в обострении ЮДМ на момент проведения доконтактной профилактики составил 6 (2; 9) [1; 12] баллов (табл. 25).

После пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения юношеского дерматомиозита, непосредственно связанного с введением тигксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения показателя индекса активности болезни DAS, p=1,000 (табл. 25).

Противревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование

Противревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, представлена в табл. 26.

На момент пассивной иммунизации всем пациентам с ЮДМ проводилась противоревматическая терапия: ГК получали 18/19 (95%) (пероральные – 17/18 (94%), пероральные и внутривенные – 1/18 (6%));

стандартные синтетические БМПРП – 18/19 (95%) (24 случая назначения: метотрексата – 7/24 (29%), микофенолата мофетила – 11/24 (46%), гидроксихлорохина – 6/24 (25%)); таргетные синтетические БМПРП (упадацитиниб) – 1/19 (5%) пациентов; ГИБП (абатацепт) – 1/19 (5%) пациентов (табл.26). Длительность противоревматический терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ЮДМ составила 42,57 (12,07; 57,63) [0,57; 162] мес.

Таблица 26. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с юношеским дерматомиозитом, включенных в исследование, n=19

Препараты	**Пациенты с ЮДМ, n=19**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
	Число пациентов абс. (%)	
Глюкокортикоиды		
ГК:	**18 (95)**	**18 (95)**
Пероральные	18 (95)	18 (95)
Внутривенные	1 (5)	1 (5)
Стандартные синтетические БМПРП		
ссБМПРП:	**18 (95)**	**19 (100)**
Метотрексат	7 (37)	4 (21)
Микофенолата мофетил	11 (58)	11 (58)
Гидкросихлорохин	6 (32)	5 (26)
Циклоспорин А	0 (0)	2 (11)
Таргетные синтетические БМПРП		
тсБМПРП:	**1 (5)**	**7 (37)**
Тофацитиниб	0 (0)	2 (11)
Упадацитиниб	1 (5)	5 (26)
Генно-инженерные биологические препараты		
ГИБП	**1 (5)**	**4 (21)**
Абатацепт	1 (5)	1 (5)
Ритуксимаб	0 (0)	3 (16)

После проведения доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции всем 11/19 (58%) пациентов в стадии обострения заболевания проведена коррекция патогенетической терапии: 3/11 (27%) впервые назначен ГИБП (ритуксимаб), 6/11 (55%) – таргетные синтетические БМПРП (2/6 (33%) – тофацитиниб, 4/6 (67%) – упадацитиниб), 2/11 (18%) в терапию

добавлен циклоспорин А, 3/9 (33%) пациентов с ЮДМ в стадии ремиссии заболевания отменен метотрексат в связи с развитием нежелательных реакций в виде диспептических явлений.

Стандартные синтетические БМПРП после проведения пассивной иммунизации применялись у всех пациентов с ЮДМ (22 случая назначения: метотрексата – 4/22 (18%), микофенолата мофетила – 11/22 (50%), гидроксихлорохина – 5/22 (23%), циклоспорина А – 2/22 (9%)), ГК – у 18/19 (95%) (пероральные – у 17/18 (94%), пероральные и внутривенные – у 1/18 (6%)), таргетные синтетические БМПРП – у 7/19 (37%) (тофацитиниб – у 2/7 (29%), упадацитиниб – у 5/7 (71%)), ГИБП – у 4/19 (21%) (абатацепт – у ¼ (25%), ритуксимаб – у ¾ (75%)) пациентов (табл. 26).

Показатели активности юношеского дерматомиозита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮДМ после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 27.

В течение всего периода после пассивной иммунизации нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии показатели активности ЮДМ статистически значимо снижались. Уменьшилось число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью (p=0,028), использующих приемы миопата при вставании с кровати (p=0,046) и поражением кожи (p=0,042); ни одному из пациентов для перемещения не требовалось инвалидное кресло. Число пациентов с мышечной слабостью, признаками васкулита и симптомом Готтрона также уменьшалось, однако, разница была недостоверной. Через 3 мес. после доконтактной профилактики индекс активности юношеского дерматомиозита DAS у пациента в обострении заболевания статистически значимо снизился с 6 (2; 9) [1; 12] до 4 (4;7,5) [2;12] баллов, p=0,036, далее сохранял тенденцию к снижению через 6 и 9

мес. наблюдения и составил 4 (4;9) [2;9] и 4 (3,75;7,5) [3;9] балла, соответственно (табл. 27).

В течение периода наблюдения после проведения доконтактной профилактики COVID-19 ни у одного пациента с ЮДМ не зарегистрировано дебюта или рецидива вГФС.

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 на фоне проведения противоревматической терапии доля пациентов в стадии ремиссии ЮДМ увеличилась с 42% (8/19) до 53% (10/19), 63% (12/19), 79% (15/19), в обострении – уменьшилась с 58% (11/19) до 47% (9/19), 37% (7/19), 21% (4/19), соответственно, p=0,318, p=0,158, p=0,084.

Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ЮДМ не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с юношеским дерматомизитом находятся в высоком риске развития новой коронавирусной инфекции в связи с применением поликомпонентной иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации против COVID-19 глюкокортикоиды получали 95% (пероральные – 94%, пероральные и внутривенные – 6%), синтетические болезньмодифицирующие противоревматические препараты – 95% (микофенолата мофетил – 46%, метотрексат – 29%, гидроксихлорохин – 25%) COVID-19 перенесли 63% пациентов: до дебюта ЮДМ – 42%, после установления диагноза ЮДМ на фоне иммуносупрессивной терапии – 58%;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2

(тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект в течение 9 мес. у пациентов с юношеским дерматомиозитом вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия), применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, биологические препараты и их комбинации), о чем свидетельствует значимое снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с 63% до 0% (p=0,001) – на момент и в течение 9 мес. после пассивной иммунизации, соответственно;

- пассивная иммунизация против COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом не оказывала негативного влияния на течение юношеского дерматомиозита вне зависимости от стадии заболевания (обострение/ремиссия), обеспечила повышение приверженности и эффективности противоревматической терапии за счет сохраняющегося протективного эффекта против новой коронавирсуной инфекции в течение 9 мес.; об этом свидетельствует статистически значимое снижение индекса активности ЮДМ DAS к 3 мес. (p=0,001) наблюдения, увеличение доли пациентов в стадии ремиссии с 42% (на момент доконтактной профилактики) до 53%, 63%, 79% и уменьшение в стадии обострения – с 58% (на момент доконтактной профилактики) до 47%, 37%, 21% (p=0,318, p=0,158, p=0,084) через 3, 6, 9 мес. соответственно;

- эскалация протворевматической терапии после проведения доконтактной профилактики COVID-19 не сопровождалась снижением эффективности пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-CoV-2, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в течение 9 мес. в условиях применения глюкоротикоидов – у 95% (пероральных – у 94%, пероральных и внутривенных –у 6%), стандартных синтетических болезньмодифицирующих противоревматических препаратов – у 100%, селективных иммунодепрессантов – у 37%; генно-инженерных биологических препаратов, в том числе антиВклеточных моноклональных антител, – у 21% пациентов с ЮДМ.

Таблица 27. Показатели активности юношеского дерматомиозита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадии заболевания	Контрольные точки					
	Через 3 мес.	p-value	Через 6 мес.	p-value	Через 9 мес.	p-value
Общая когорта	**n=19**	**-**	**n=19**	**-**	**n=19**	**-**
Обострение	**n=9**	**-**	**n=7**	**-**	**n=4**	**-**
Ремиссия	**n=10**	**-**	**n=12**	**-**	**n=15**	**-**
Слабость мышц верхних конечностей, абс. (%)	3 (6)	**0,158**	1 (5)	**0,158**	1 (5)	**1,000**
	3 (33)	**0,158**	1 (14)	**0,158**	1 (25)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Слабость мышц нижних конечностей, абс. (%)	7 (37)	**0,318**	5 (26)	**0,158**	3 (16)	**0,318**
	7 (78)	**0,318**	5 (71)	**0,158**	3 (75)	**0,318**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Симптом Говерса, абс. (%)	5 (26)	**0,046***	2 (11)	**0,084**	1 (5)	**0,084**
	5 (56)	**0,046***	2 (29)	**0,084**	1 (25)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Слабость мышц шеи, абс. (%)	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Слабость мышц живота, абс. (%)	1 (5)	**0,158**	1 (5)	**1,000**	0 (0)	**0,318**
	1 (11)	**0,158**	1 (14)	**1,000**	0 (0)	**0,318**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Нарушение походки, абс. (%)	1 (5)	**0,084**	0 (0)	**0,318**	0 (0)	**1,000**
	1 (11)	**0,084**	0 (0)	**0,318**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Нарушение глотания, абс. (%)	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Ринолалия, абс. (%)	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**

Таблица 27. Показатели активности юношеского дерматомиозита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадии заболевания		Контрольные точки					
		Через 3 мес.	p-value	Через 6 мес.	p-value	Через 9 мес.	p-value
Общая когорта		**n=19**	**-**	**n=19**	**-**	**n=19**	**-**
Обострение		**n=7**	**-**	**n=7**	**-**	**n=4**	**-**
Ремиссия		**n=12**	**-**	**n=12**	**-**	**n=15**	**-**
Васкулит, абс. (%)		0 (0)	**0,084**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
		0 (0)	**0,084**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
		0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Функциональный класс, абс. (%)	**нормальное функционирование**	13 (69)	**0,028***	15 (79)	**0,083**	16 (84)	**0,084**
	усталость после прогулки, общая слабость	3 (16)		2 (11)		1 (25)	
	необходимость в помощи при ходьбе по лестнице и ежедневной активности	3 (16)		2 (11)		2 (13)	
	необходимость в перемещении на инвалидном кресле	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Распространенность кожного синдрома, абс. (%)	**отсутствие изменений**	14 (74)	**0,187**	14 (74)	**0,163**	15 (79)	**0,187**
	околосуставные изменения	2 (11)		2 (11)		2 (11)	
	изменения на разгибательных поверхностях конечностей	2 (11)		3 (16)		2 (11)	
	вовлечение туловища	1 (5)		0 (0)		0 (0)	
Симптом Готтрона, абс. (%)	**отсутствует**	16 (84)	**0,163**	17 (90)	**0,163**	16 (84)	**0,157**
	слабый	1 (5)		0 (0)		0 (0)	
	умеренный	2 (11)		2 (11)		3 (16)	
	тяжелый	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
DAS, Me (Q1; Q3), [min; max]		**0 (0; 4) [0; 12]**	**0,002***	**0 (0; 4) [0; 9]**	**0,050**	**3,5 (0; 4,75) [0; 9]**	**0,193**
		4 (4;7,5) [2;12]	**0,036***	**4 (4;9) [2;9]**	**-**	**4 (3,75;7,5) [3;9]**	**-**
		0 (0;0) [0;0]	**1,000**	**0 (0;0) [0;0]**	**1,000**	**0 (0;0) [0;0]**	**1,000**

3.2.5. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность ювенильной склеродермии

Характеристика пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование

Характеристика пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, представлена в табл. 28.

В исследование включены 10 пациентов: 9/10 (90%) девочек с установленным диагнозом ювенильный склеродермии (далее – ЮСД). Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 7,14 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 7,16 г. На момент пассивной иммунизации 1/10 (10%) пациентов находились в стадии ремиссии заболевания, 9/19 (90%) – в стадии обострения (табл. 28).

Таблица 28. Характеристика пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, n=10

Показатели	**Пациенты с ЮСД, n=10**
Девочки, абс. (%)	9 (90)
Мальчики, абс.(%)	1 (10)
Возраст дебюта ЮСД, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	7,14 (5,59; 10,80) [3,1; 12,52]
Длительность периода между дебютом ЮСД и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	7,16 (4,03; 8,76) [2,95; 10,23]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	14,77 (13,65; 15,50) [12,25; 16,91]
Число пациентов в стадии ремиссии ЮСД, абс. (%)	1 (10)
Число пациентов в стадии обострения ЮСД, абс. (%)	9 (90)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	7 (70)

Новую коронавирусную инфекцию до доконтактной профилактики перенесли 7/10 (70%) пациентов с ЮСД, включенных в исследование: 3/7 (43%) - до дебюта ЮСД в легкой форме, 4/7 (57%) – после установления диагноза ЮСД в легкой форме на фоне иммуносупрессивной терапии. На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась 2/4

(50%) пациентов. Обострение основного заболевания зарегистрировано у ½ (50%) пациентов на фоне отмены иммуносупрессивной терапии.

В течение 3, 6 и 9 мес. после пассивной иммунизации наблюдались 10/10 (100%) пациентов с ЮСД.

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование

Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, представлена в табл. 29.

До проведения пассивной иммунизации против COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб иммуносупрессивная терапия проводилась всем пациентам с ЮСД: ГК получали 8/10 (80%) (пероральные - 5/8 (62,5%), пероральные и внутривенные - 3/8 (37,5%)), таргетные синтетические БМПРП (тофацитиниб) – 1/10 (10%) пациентов; стандартные синтетические БМПРП – все пациенты (15 случаев назначения: метотрексата – 7/15 (47%), микофенолата мофетила – 6/15 (40%), гидроксихлорохина – 2/15 (13%)) (табл. 29).

Генно-инженерные биологические препараты получали 4/10 (40%) пациентов с ЮСД: 3/10 (30%) – 1 ГИБП, 1/10 (10%) – 2 и более ГИБП; абатацепт в качестве предшествующего ГИБП – 3/10 (30%), ритуксимаб – 1/10 (10%) пациентов (табл. 23). Не получали ГИБП («биологические наивные») – 6/10 (60%) пациентов с ЮСД.

Таблица 29. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, n=10

Предшествующая терапия	**Пациенты с ЮСД, n=10**
	Число пациентов абс. (%)
Глюкокортикоиды	
ГК:	**8 (80)**
Пероральные	8 (80)
Внутривенные	0 (0)
Внутрисуставные	3 (30)
Стандартные синтетические БМПРП	
ссБМПРП:	**10 (100)**

Таблица 29. **Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, n=10 (продолжение)**

Предшествующая терапия	Пациенты с ЮСД, n=10
	Число пациентов абс. (%)
Стандартные синтетические БМПРП	
Метотрексат	7 (70)
Сульфасалазин	0 (0)
Лефлуномид	0 (0)
Микофенолата мофетил	6 (60)
Гидкросихлорохин	2 (20)
Циклоспорин А	0 (0)
Азатиоприн	0 (0)
Колхицин	0 (0)
Таргетные синтетические БМПРП	
тсБМПРП:	**1 (10)**
Тофацитиниб	0 (0)
Упадацитиниб	1 (10)
Генно-инженерные биологические препараты	
«Биологически наивные»	**6 (60)**
«Биологически ненаивные»	**4 (40)**
Один ГИБП	3 (30)
Два и более ГИБП	1 (10)
Ингибиторы ФНО-α	0 (0)
Ингибиторы ИЛ-1	0 (0)
Тоцилизумаб	0 (0)
Секукинумаб	0 (0)
Абатацепт	3 (30)
Ритуксимаб	1 (10)
Белимумаб	0 (0)
Меполизумаб	0 (0)

Показатели активности ювенильной склеродермии на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование.

Показатели активности ЮСД на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 30.

Таблица 30. Показатели активности ювенильной склеродермии на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели		**Контрольные точки**		
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=10	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=10**	**p-value**
Общее, n (%)	ИМТ норма, Hb>115 г/л	9 (90)	9 (90)	**1,000**
	ИМТ<1-го перцентиля, Hb 110-114 г/л	1 (10)	1 (10)	
	ИМТ<2-го перцентиля, Hb 90-99 г/л	0 (0)	0 (0)	
	ИМТ<3-го перцентиля, Hb 70-89 г/л	0 (0)	0 (0)	
	ИМТ<4-го перцентиля, Hb <70 г/л	0 (0)	0 (0)	
Синдром Рейно, n (%)	отсутствие синдрома Рейно	7 (70)	7 (70)	**1,000**
	синдром Рейно, требующий применения вазодилататоров	2 (20)	2 (20)	
	шрамы на кончиках пальцев	1 (10)	1 (10)	
	язвы на кончиках пальцев	0 (0)	0 (0)	
	гангрена пальцев	0 (0)	0 (0)	
Индекс Роднана (mRSS), n (%)	mRSS=0	3 (30)	3 (30)	**1,000**
	mRSS=1-14	5 (50)	5 (50)	
	mRSS=15-29	2 (20)	2 (20)	
	mRSS=30-39	0 (0)	0 (0)	
	mRSS>40	0 (0)	0 (0)	
Суставы, n (%)	без вовлечения суставов	7 (70)	7 (70)	**1,000**
	ограничение объема движений в суставах	3 (30)	3 (30)	
	артрит/тендинит	0 (0)	0 (0)	
Мышцы (CMAS), n (%)	нормальная проксимальная мышечная сила	10 (100)	10 (100)	**1,000**
	CMAS 39-51	0 (0)	0 (0)	
	CMAS 26-38	0 (0)	0 (0)	
	CMAS 13-25	0 (0)	0 (0)	
	CMAS 0-12	0 (0)	0 (0)	

Таблица 30. Показатели активности ювенильной склеродермии на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Показатели		**Контрольные точки**		
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=10	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=10**	**p-value**
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	отсутствие изменений по результатам ЭГДС	9 (90)	9 (90)	**1,000**
	диспепсия, гипокинезия дистальной трети пищевода	1 (10)	1 (10)	
	гипокинезия средней и верхней третей пищевода	0 (0)	0 (0)	
	синдром мальабсорбции	0 (0)	0 (0)	
	необходимость в парентеральном питании	0 (0)	0 (0)	
Дыхательная система, n (%)	ДСЛСО>80%, ФЖЕЛ> 80%, КТ норма, sPAP<30 мм рт.ст.	8 (80)	8 (80)	**1,000**
	ДСЛСО>70-79%, ФЖЕЛ> 70-79%, «матовые стекла» по КТ, sPAP 31-45 мм рт. Ст.	0 (0)	0 (0)	
	ДСЛСО>50-69%, ФЖЕЛ> 50-69%, «сотовое легкое» по КТ, sPAP 46-75 мм рт. Ст.	2 (20)	2 (20)	
	ДСЛСО<50%, ФЖЕЛ< 50%, «фиброз» по КТ, sPAP>5 мм рт. Ст.	0 (0)	0 (0)	
	зависимость от О2	0 (0)	0 (0)	
Сердечно-сосудистая система, n (%)	отсутствие изменений по данным ЭКГ, ФВ>50%	9 (90)	9 (90)	**1,000**
	нарушения проводимости по данным ЭКГ, ФВ>45-49%	0 (0)	0 (0)	
	аритмия, ФВ>40-44%	1 (10)	1 (10)	
	аритмия, требущая лечения, ФВ >30-39%	0 (0)	0 (0)	
	сердечная недостаточность, ФВ< 30%	0 (0)	0 (0)	
Почки, n (%)	СКФ>90 мл/1,73 $м^2$/мин	10 (100)	10 (100)	**1,000**
	СКФ 75-89 мл/1,73 $м^2$/мин	0 (0)	0 (0)	
	СКФ 50-74 мл/1,73 $м^2$/мин	0 (0)	0 (0)	
	СКФ 10-49 мл/1,73 $м^2$/мин)	0 (0)	0 (0)	
	почечная недостаточность	0 (0)	0 (0)	
J4S, Me (Q1; Q3), [min; max]		**2 (1; 4) [0; 8]**	**2 (1; 4) [0; 8]**	**1,000**

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции у 1/10 (10%) пациентов зарегистрирована стадия ремиссии ЮСД, у 9/10 (90%) – стадия обострения: у 1/10 (10%) – снижение индекса массы тела <1-го перцентиля, у 3/10 (30%) – синдром Рейно и ограничение объема движений в суставах, у 1/10 (10%) – гипокинезия дистальной трети пищевода по данным ЭГДС; у 2/10 (20%) – изменения легких по типу «сотового легкого» по данным КТ органов грудной клетки, у 1/10 (10%) – аритмия, которая расценивалась как проявление основного заболевания. Для оценки кожного синдрома использовали модифицированный счет Rodnan, в рамках которого определяли толщину кожной складки в 17 анатомических областях тела. Индекс Роднана варьировал от отсутствия изменений (3/10 (30%)) – до умеренного уплотнения кожи (2/10 (20%)) (табл. 30).

После проведения пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения ювенильной склеродермии не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения показателя индекса активности болезни J4S, p=0,001.

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ЮСД, включенных в исследование, представлена в табл. 31.

У всех пациентов с ЮСД, включенных в исследование, пассивная иммунизация против COVID-19 проводилась на фоне противоревматической терапии. На момент доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом+цилгавимабом ГК получали 8/10 (80%) (пероральные – 7/8 (87,5%), пероральные и внутривенные – 1/8 (12,5%)), таргетные синтетические БМПРП (упадацитиниб) – 1/10 (10%), ГИБП (абатацепт) – 2/10 (20%) пациентов; стандартные синтетические БМПРП – все пациенты,

(19 случаев назначения: метотрексата – 7/19 (37%), микофенолата мофетила и гидроксихлорохина – 6/19 (31,5%, соответственно) (табл. 31).

Длительность противоревматической терапии на момент проведения пассивной иммунизации против COVID-19 у пациентов с ЮСД составила 23,35 (3,15;65,53) [0,27;99,47] мес.

Таблица 31. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ювенильной склеродермией, включенных в исследование, n=10

Препараты	**Пациенты с ЮСД, n=10**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
	Число пациентов абс. (%)	
Глюкокортикоиды		
ГК:	**8 (80)**	**8 (80)**
Пероральные	8 (80)	8 (80)
Внутривенные	1 (10)	0 (0)
Стандартные синтетические БМПРП		
ссБМПРП:	**10 (100)**	**10 (100)**
Метотрексат	7 (70)	6 (60)
Сульфасалазин	0 (0)	3 (30)
Микофенолата мофетил	6 (60)	7 (70)
Гидкросихлорохин	6 (60)	4 (40)
Таргетные синтетические БМПРП		
тсБМПРП:	**1 (10)**	**4 (40)**
Тофацитиниб	0 (0)	2 (20)
Упадацитиниб	1 (10)	2 (20)
Генно-инженерные биологические препараты		
ГИБП:	**2 (20)**	**6 (60)**
Абатацепт	2 (20)	3 (30)
Ритуксимаб	0 (0)	3 (30)

После проведения доконтактной профилактики COVID-19 всем 9/10 (90%) пациентов в стадии обострения ЮСД проведена коррекция противоревматической терапии: 4/9 (44%) впервые назначен ГИБП (3/4 (75%) – ритуксимаб, ¼ (25%) – абатацепт), 3/9 (33%) – таргетные синтетические БМПРП (2/3 (67%) – тофацитиниб, 1/3 (33%) – упадацитиниб), 2/9 (22%) пациентам в терапию добавлен микофенолата мофетил.

После проведения пассивной иммунизации пероральные ГК получали 8/10 (80%) пациентов, таргетные синтетические БМПРП – 4/10 (40%) (по 2/10

(20%) – тофацитиниб и упадацитиниб), ГИБП – 6/10 (60%) (по 3/10 (30%) – абатацепт и ритуксимаб) пациентов; стандартные синтетические БМПРП – все пациенты (20 случаев назначения: метотрексата – 6/20 (30%), микофенолата мофетила – 8/20 (40%), гидроксихлорохина – 4/20 (20%). Пациенту, находившемуся в ремиссии основного заболевания, отменен метотрексат в связи с развитием нежелательных реакций в виде диспептических явлений (табл. 31).

Показатели активности ювенильной склеродермии через 3, 6, 9 мес. после доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности ЮСД через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл 32.

В течение всего периода наблюдения после доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии клинические показатели активности ЮСД снижались: через 3 мес. уменьшилось число пациентов с синдромом Рейно (p=0,690) и гипокинезией пищевода (p=0,368), васкулитом (p=0,003), улучшилось состояние кожного покрова в соответствии с индексом Роднана (p=0,801), изменения легких по типу «сотового легкого» по данным КТ органов грудной клетки сохранялись у 2/10 (20%) пациентов, аритмия – у 1/10 (10%).

К 6 мес. наблюдения у 1/10 (10%) пациентов уменьшилась степень индурации при попытке собрать кожу в складку (табл. 32).

К 9 мес. у 1/10 (10%) пациентов сохранялись шрамы на кончиках пальцев вследствие синдрома Рейно, у 4/10 (40%) – увеличение плотности и уменьшение эластичности кожного покрова, 1/10 (10%) – тугоподвижность суставов, у 1/10 (10%) – аритмия (табл. 32).

О снижении активности болезни у пациентов с ЮСД в течение периода наблюдения свидетельствует тенденция к уменьшению показателя индекса

J4S с 2 (1; 4) [0; 8] до 2 (1; 3) [0; 5], 2 (0,75; 3) [0; 3] и 1,5 (0; 3) [0; 3] балла через 3, 6 и 9 мес., соответственно.

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 доля пациентов в стадии ремиссии ЮСД на фоне противоревматической терапии увеличилась с 10% (1/10) до 70% (7/10), 80% (8/10), 90% (9/10), соответственно, в активной стадии болезни – уменьшилась с 90% (9/10) до 30% (3/10), 20% (2/10), 10% (1/10), p=0,015, p=0,318, p=0,158, соответственно (табл. 32).

Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ЮСД не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с ювенильной склеродермией находятся в высоком риске развития новой коронавирусной инфекции в связи с применением поликомпонентной иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации против COVID-19 глюкокортикоиды получали 80% (пероральные – 87,5%, пероральные и внутривенные – 12%), синтетические болезньмодифицирующие противоревматические препараты – 100% (метотрексат – 37%, микофенолата мофетил и гидроксихлорохин – 31,5%, соответственно), COVID-19 перенесли 70%: до дебюта ЮСД – 43%, после установления диагноза ЮСД на фоне иммуносупрессивной терапии – 57% пациентов;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект в течение

9 мес. у пациентов с ювенильной склеродермией вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия), применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, иммунодпрессанты, биологиеские препараты и их комбинации), о чем свидетельствует значимое снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с 70% до 0% (p=0,001) – на момент и в течение 9 мес. после пассивной иммунизации, соответственно;

- пассивная иммунизация против COVID-19 моноклональными антитела к SARS-CoV-2 не оказывала негативного влияния на течение ювенильной склеродермии вне зависимости от стадии обострения/ремиссии, обеспечила повышение приверженности и эффективности противоревматической терапии за счет сохряющегося протективного эффекта против новой коронавирусной инфекции в течение 9 мес.; об этом свидетельствует тенденция к снижению индекса активности ЮСД – J4S к 3 мес. наблюдения, увеличение доли пациентов в стадии ремиссии с 10% (на момент доконтактной профилактики) до 70%, 80%, 90% и уменьшение доли пациентов в стадии обострения – с 90% (на момент доконтактной профилактики) до 30%, 20%, 10% (p=0,015, p=0,318, p=0,158), через 3, 6, 9 мес. после доконтактной профилактики, соответственно;

- эскалация протворевматической терапии не сопровождалась снижением эффективности пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-CoV-2 против COVID-19 у пациентов со ЮСД, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с 70% до 0% (p=0,001) в течение 9 мес. в условиях непрерывного применения глюкокоротикоидов – у 80% (пероральных – у 94%, пероральных и внутривенных – у 6%), стандартных иммунодепрессантов – у 100%, селективных иммунодепрессантов – у 40%; биологических препаратов, в том числе антиВклеточных моноклональных антител – у 60% пациентов с ЮСД.

Таблица 32. Показатели активности ювенильной склеродермии через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели		**Контрольные точки**					
		Через 3 мес., n=10	**p-value**	**Через 6 мес. n=10**	**p-value**	**Через 9 мес. n=10**	**p-value**
Общее, n (%)	ИМТ норма, Hb>115 г/л	9 (90)	**1,000**	10 (100)	**0,368**	10 (100)	**1,000**
	ИМТ<1-го перцентиля, Hb 110-114 г/л	1 (10)		0 (0)		0 (0)	
	ИМТ<2-го перцентиля, Hb 90-99 г/л	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	ИМТ<3-го перцентиля, Hb 70-89 г/л	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	ИМТ<4-го перцентиля, Hb <70 г/л	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Синдром Рейно, n (%)	отсутствие синдрома Рейно	8 (80)	**0,690**	8 (80)	**1,000**	9 (90)	**0,084**
	синдром Рейно, требующий применения вазодилататоров	1 (10)		1 (10)		0 (0)	
	шрамы на кончиках пальцев	1 (10)		1 (10)		1 (10)	
	язвы на кончиках пальцев	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	гангрена пальцев	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Индекс Роднана (mRSS), n (%)	mRSS=0	3 (30)	**0,801**	3 (30)	**0,786**	6 (60)	**0,157**
	mRSS=1-14	6 (60)		7 (70)		4 (40)	
	mRSS=15-29	1 (10)		0 (0)		0 (0)	
	mRSS=30-39	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	mRSS>40	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Суставы, n (%)	без вовлечения суставов	7 (70)	**1,000**	7 (70)	**1,000**	9 (90)	**0,084**
	ограничение объема движений в суставах	3 (30)		3 (30)		1 (10)	
	артрит/тендинит	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Мышцы (CMAS), n (%)	нормальная проксимальная мышечная сила	10 (100)	**1,000**	10 (100)	**1,000**	10 (100)	**1,000**
	CMAS 39-51	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	CMAS 26-38	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	CMAS 13-25	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	CMAS 0-12	0 (0)		0 (0)		0 (0)	

Таблица 32. Показатели активности ювенильной склеродермии через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Показатели		**Контрольные точки**					
		Через 3 мес., n=10	**p-value**	**Через 6 мес., n=10**	**p-value**	**Через мес., n=6**	**p-value**
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	отсутствие изменений по результатам ЭГДС	10 (100)	**0,368**	10 (100)	**1,000**	10 (100)	**1,000**
	диспепсия, гипокинезия дистальной трети пищевода	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	гипокинезия средней и верхней третей пищевода	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	синдром мальабсорбции	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	необходимость в парентеральном питании	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Дыхательная система, n (%)	ДСЛСО>80%, ФЖЕЛ> 80%, КТ норма, sPAP<30 мм рт.ст.	8 (80)	**1,000**	9 (90)	**0,583**	9 (90)	**1,000**
	ДСЛСО>70-79%, ФЖЕЛ> 70-79%, «матовые стекла» по КТ, sPAP 31-45 мм рт. Ст.	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	ДСЛСО>50-69%, ФЖЕЛ> 50-69%, «сотовое легкое» по КТ, sPAP 46-75 мм рт. Ст.	2 (20)		1 (10)		1 (10)	
	ДСЛСО<50%, ФЖЕЛ< 50%, «фиброз» по КТ, sPAP>5 мм рт. Ст.	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	зависимость от О2	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Сердечно-сосудистая система, n (%)	отсутствие изменений по данным ЭКГ, ФВ>50%	9 (90)	**1,000**	9 (90)	**1,000**	9 (90)	**1,000**
	нарушения проводимости по данным ЭКГ, ФВ>45-49%	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	аритмия, ФВ>40-44%	1 (10)		1 (10)		1 (10)	
	аритмия, требущая лечения, ФВ >30-39%	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	сердечная недостаточность, ФВ< 30%	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Почки, n (%)	СКФ>90 мл/1,73 м2/мин	10 (100)	**1,000**	10 (100)	**1,000**	10 (100)	**1,000**
	СКФ 75-89 мл/1,73 м2/мин	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	СКФ 50-74 мл/1,73 м2/мин	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	СКФ 10-49 мл/1,73 м2/мин)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	почечная недостаточность	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
J4S, Me (Q1; Q3), [min; max]		**2 (1; 3) [0; 5]**	**0,720**	**2 (0,75; 3) [0; 3]**	**0,720**	**1,5 (0; 3) [0; 3]**	**1,000**

3.2.6. Влияние доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системного васкулита

Характеристика пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование

Характеристика пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, представлена в табл. 33.

Таблица 33. Характеристика пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, n=36

Показатели	**Пациенты с системным васкулитом, n=36**
Девочки, абс. (%)	25 (69,4)
Мальчики, абс. (%)	11 (30,6)
Возраст дебюта СВ, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	12,13 (8,04; 14,58) [1,4; 17,62]
Длительность периода между дебютом СВ и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	2,55 (1,37; 5,47) [0,15; 11,11]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	15,55 (13,54; 16,86) [12,2; 17,98]
Число пациентов в стадии ремиссии СВ, абс. (%)	24 (66,7)
Число пациентов в стадии обострения СВ, абс. (%)	12 (33,3)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	17 (47,2)

В исследование включены 36 пациентов (25/38 (70%) – девочки) с установленным диагнозом системного васкулита (21 (7%) пациент – с узелковым полиартериитом, 9 (3%) – с гранулематозом с полиангиитом, 6 (2%) – с синдромом дуги аорты (Такаясу)). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,13 г., длительности болезни до проведения доконтактной профилактики COVID-19 – 2,55 г.

На момент проведения пассивной иммунизации у 24/36 (67%) пациентов зарегистрирована стадия ремиссии заболевания, у 12/36 (33%) – стадия обострения (табл. 33).

Новую коронавирусную инфекцию до доконтактной профилактики перенесли 17/36 (47%) пациентов: 13/17 (76%) – до дебюта СВ, из них 2/13 (15%) – в легкой форме, 11/13 (85%) – в среднетяжелой; 4/17 (24%) – после

установления диагноза СВ на фоне иммуносупрессивной терапии, из них 3/4 (75%) – в легкой форме, 1/4 (25%) – в среднетяжелой. На период течения COVID-19 противоревматическая терапия отменялась у 1/4 (25%), продолжена – у 3/4 (75%) пациентов. У всех 4 пациентов зарегистрировано обострение основного заболевания.

В течение 3 и 6 мес. наблюдались 36 (100%) детей с СВ, 9 мес. – 32/36 (89%) (4/36 (11%) выбыли из исследования по причине достижения 18-летия).

Предшествующая протворевматическая терапия у пациентов с системным васкулитом

Предшествующая протворевматическая терапия у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, представлена в табл. 34.

Таблица 34. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, n=36

Предшествующая терапия	**Пациенты с системным васкулитом, n=36**
	Число пациентов абс. (%)
Глюкокортикоиды	
ГК:	**34 (94)**
Пероральные	33 (92)
Внутривенные	22 (61)
Стандартные синтетические БМПРП	
ссБМПРП:	**33 (92)**
Метотрексат	5 (14)
Микофенолата мофетил	25 (69)
Гидкросихлорохин	8 (22)
Циклоспорин А	4 (11)
Азатиоприн	2 (6)
Таргетные синтетические БМПРП	
тсБМПРП:	**0 (0)**
Тофацитиниб	0 (0)
Упадацитиниб	0 (0)
Генно-инженерные биологические препараты	
«Биологически наивные»	**16 (44)**
«Биологически ненаивные»	**20 (55)**
Один ГИБП	13 (36)
Генно-инженерные биологические препараты	
Два и более ГИБП	7 (19)
Ингибиторы ФНО-α	6 (17)

Таблица 34. Предшествующая противоревматическая терапия у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, n=36 (продолжение)

Предшествующая терапия	Пациенты с системным васкулитом, n=36
	Число пациентов абс. (%)
Ингибиторы ИЛ-1	0 (0)
Тоцилизумаб	5 (14)
Секукинумаб	0 (0)
Абатацепт	0 (0)
Ритуксимаб	11 (31)
Белимумаб	0 (0)
Циклофосфан	0 (0)

До проведения доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб всем пациентам с системным васкулитом проводилась иммуносупрессивная терапия: ГК получали 34/36 (94%) пациентов (пероральные – 12/34 (35%), внутривенные – 1/34 (3%), пероральные и внутривенные – 21/34 (62%)), стандартные синтетические БМПРП – 33/36 (92%) (44 случая назначения: метотрексата – 5/44 (11%), микофенолата мофетила – 25/44 (57%), гидроксихлорохина – 8/44 (18%), циклоспорина А – 4/44 (9%), азатиоприна – 2/44 (5%)); ГИБП – 20/36 (56%) пациентов (13/36 (36%) – 1 ГИБП, 7/36 (19%) – 2 и более ГИБП; ингибиторы ФНО-α в качестве предшествующего ГИБП – 6/36 (17%), тоцилизумаб – 5/36 (14%), ритуксимаб – 11/36 (31%) пациентов) (табл. 34).

Показатели активности системного васкулита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности СВ на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 35.

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссии СВ зарегистрирована у 24/36 (67%), обострения – у 12/36 (33%) пациентов: поражение костно-мышечной системы набдюдалось у 6/12 (50%), кожных покровов – у 12/12 (100%), слизистых оболочек и глаз – у 5/12 (42%), ушей, носа и горла – у 4/12 (33%),

дыхательной системы – у 9/12 (75%), сердечно-сосудистой системы – у 5/12 (42%), органов брюшной полости – у 2/12 (17%), почек – у 5/12 (42%) пациентов (табл. 35).

Показатель индекса активности васкулита PVAS составил 1 (1;3) [0;8] балл для постоянных признаков, 0 (0;0) [0;5] баллов – для новых (табл.35).

После проведения пассивной иммунизации признаков нарастания активности/обострения системного васкулита, непосредственно связанного с введением тиксагевимаба+цилгавимаба, не отмечалось, о чем свидетельствует отсутствие статистически достоверного повышения показателя индекса активности болезни PVAS, p=0,001.

Таблица 35. Показатели активности системного васкулита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**		
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**p-value**
Общая когорта	**n=36**	**n=36**	**-**
Обострение	**n=12**	**n=12**	**-**
Ремиссия	**n=24**	**n=24**	**-**
Признаки поражения костно-мышечной системы, абс. (%)	6 (16,7)	6 (16,7)	**1,000**
	6 (50)	6 (50)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения кожных покровов, n (%)	12 (33,3)	12 (33,3)	**1,000**
	12 (100)	12 (100)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения слизистых оболочек и глаз, n (%)	5 (13,9)	5 (13,9)	**1,000**
	5 (42)	5 (42)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения сердечно-сосудистой системы, n (%)	5 (13,9)	5 (13,9)	**1,000**
	5 (42)	5 (42)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения органов брюшной полости, n (%)	2 (5,6)	2 (5,6)	**1,000**
	2 (17)	2 (17)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения почек, n (%)	5 (13,9)	5 (13,9)	**1,000**
	5 (42)	5 (42)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения нервной системы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	**1,000**
	0 (0,0)	0 (0,0)	**1,000**
	0 (0)	0 (0)	**1,000**

Таблица 35. Показатели активности системного васкулита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания		Контрольные точки		
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	После проведения доконтактной профилактики COVID-19	p-value
Общая когорта		**n=36**	**n=36**	**-**
Обострение		**n=12**	**n=12**	**-**
Ремиссия		**n=24**	**n=24**	**-**
PVAS, Me (Q1; Q3), [min; max]	**новые**	**0 (0; 0) [0; 5]**	**0 (0; 0) [0; 3]**	**1,000**
	постоянные	**1 (1; 3) [0; 8]**	**1 (1; 2,75) [0; 7]**	**1,000**

** Различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя*

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, представлена в табл. 36.

Доконтактная профилактика COVID-19 всем пациентам с системным васкулитом проводилась на фоне противоревматической терапии: ГК получали 31/36 (86%) пациентов (пероральные – 25/31 (81%), пероральные и внутривенные – 6/31 (19%); стандартные синтетические БМПРП – 33/36 (92%) (39 случаев назначения: метотрексата – 4/39 (10%), микофенолата мофетила – 26/39 (67%), гидроксихлорохина – 8/39 (21%), циклоспорина А – 1/39 (2%)); таргетные синтетические БМПРП (упадацитиниб) – 1/36 (3%); ГИБП – 10/36 (28%) пациентов (этанерцепт – 1/10 (10%), адалимумаб – 2/10 (20%), тоцилизумаб – 6/10 (60%), меполизумаб – 1/10 (10%)) пациентов (табл. 36).

Длительность противоревматической терапии на момент пассивной иммунизации против COVID-19 у пациентов с СВ составила 20,27 (4,63;56,37) [0,13; 115,37] мес.

После проведения доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции 12/36 (33%) пациентов в стадии обострения заболевания проведена коррекция патогенетической терапии: 7/12 (58%) впервые назначен ГИБП (6/7 (86%) – ритуксимаб, 1/7 (14%) – тоцилизумаб), 3/12 (25%) – таргетные синтетические БМПРП (1/3 (33%) – тофацитиниб, 2/3 (67%) – упадацитиниб), 2/12 (17%) – в терапию добавлен микофенолата мофетил.

После проведения пассивной иммунизации ГК применялись у 31/36 (86%) (пероральные – у 30/31 (97%), пероральные и внутривенные – у 1/31 (3%)); стандартные синтетические БМПРП – у 34/36 (94%) (40 случаев назначения: метотрексата – 4/40 (110%), микофенолата мофетила – 28/40 (70%), гидроксихлорохина – 7/40 (17,5%), циклоспорина А –1/40 (2,5%)); таргетные синтетические БМПРП – у 4/36 (11,1%) пациентов (тофацитиниб – у 1/4 (25%), упадацитиниб – у 3/4 (75%)); ГИБП – у 17/36 (47%) пациентов (этанерцепт – у 1/17 (6%), адалимумаб – у 2/17 (12%), тоцилизумаб – у 7/17 (41%), меполизумаб – у 1/17 (6%) пациентов, ритуксимаб – у 6/17 (35%)) пациентов (табл. 36).

Таблица 36. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, n=36

Препараты	**Пациенты с системным васкулитом n=36**	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**
	Число пациентов абс. (%)	
Глюкокортикоиды		
ГК:	**31 (86)**	**31 (86)**
Пероральные	31 (86)	31 (86)
Внутривенные	6 (17)	1 (3)
Стандартные синтетические БМПРП		
ссБМПРП:	**33 (92)**	**34 (94)**
Метотрексат	4 (11)	4 (11)
Микофенолата мофетил	26 (72)	28 (78)
Гидкросихлорохин	8 (22)	7 (19)
Циклоспорин А	1 (3)	1 (3)

Таблица 36. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с системным васкулитом, включенных в исследование, n=36 (продолжение)

Препараты	Пациенты с системным васкулитом n=36	
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	После проведения доконтактной профилактики COVID-19
	Число пациентов абс. (%)	
Таргетные синтетические БМПРП		
тсБМПРП:	**1 (3)**	**4 (11)**
Тофацитиниб	0 (0)	1 (3)
Упадацитиниб	1 (3)	3 (8)
Генно-инженерные биологические препараты		
ГИБП:	**10 (28)**	**17 (47)**
Этанерцепт	1 (3)	1 (3)
Адалимумаб	2 (6)	2 (6)
Тоцилизумаб	6 (17)	7 (19)
Ритуксимаб	0 (0)	6 (17)
Меполизумаб	1 (3)	1 (3)

Показатели активности системного васкулита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Показатели активности системного васкулита через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 37.

Через 3, 6 и 9 мес. после доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано. Напротив, на фоне проведения противоревматической терапии к 3 мес. наблюдения статистически значимо уменьшилось число пациентов с поражением костно-мышечной системы (p=0,015) и кожных покровов (0,046), к 6 мес. – с поражением слизистых оболочек и глаз (p=0,046).

В течение всего периода наблюдения также уменьшалось число пациентов с признаками поражения ушей, носа и горла, дыхательной

системы, сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, однако, разница была статистически незначима.

Через 3, 6 и 9 мес. после введения препарата тиксагевимаб+цилгавимаб наблюдалась тенденция к снижению индекса PVAS соответственно до 0 (0; 0) [0; 3], 0 (0; 0) [0; 1] и 0 (0; 0) [0; 0] баллов, p=1,000, – для новых, до 1 (1; 2,75) [0; 7], 1 (0; 2,75) [0; 7] и 1 (0; 2) [0; 7] балла, p=0,860, – для постоянных признаков (табл. 37).

Таблица 37. Показатели активности системного васкулита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**					
	Через 3 мес.	**p-value**	**Через 6 мес.**	**p-value**	**Через 9 мес.**	**p-value**
Общая когорта	**n=36**	**-**	**n=36**	**-**	**n=32**	**-**
Обострение	**n=8**	**-**	**n=5**	**-**	**n=2**	**-**
Ремиссия	**n=28**	**-**	**n=31**	**-**	**n=30**	**-**
Признаки поражения костно-мышечной системы, абс. (%)	0 (0)	**0,015***	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**0,015***	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения кожных покровов, n (%)	8 (22,2)	**0,046***	2 (5,6)	**0,009***	2 (6,25)	**1,000**
	8 (100)	**0,046***	2 (40)	**0,009***	2 (100)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения слизистых оболочек и глаз, n (%)	4 (11,1)	**1,000**	0 (0)	**0,046***	0 (0)	**1,000**
	2 (50)	**1,000**	0 (0,0)	**0,046***	0 (0,0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения ушей, носа и горла, n (%)	4 (11,1)	**1,000**	4 (11,1)	**1,000**	2 (6,25)	**1,000**
	4 (50)	**1,000**	4 (80)	**1,000**	2 (100)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения дыхательной системы, n (%)	7 (19,4)	**0,158**	5 (13,9)	**0,158**	2 (6,25)	**1,000**
	7 (88)	**0,158**	5 (100)	**0,158**	2 (100)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения сердечно-сосудистой системы, n (%)	4 (11,1)	**0,318**	4 (11,1)	**1,000**	2 (6,25)	**1,000**
	4 (50)	**0,318**	4 (80)	**1,000**	2 (100)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения органов брюшной полости, n (%)	0 (0,0)	**0,158**	0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**
	0 (0,0)	**0,158**	0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
Признаки поражения почек, n (%)	4 (11,1)	**0,318**	3 (8,3)	**0,318**	1 (3,1)	**1,000**
	4 (50)	**0,318**	3 (60)	**0,318**	1 (50)	**1,000**
	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**

Таблица 37. Показатели активности системного васкулита на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания		Контрольные точки					
		Через 3 мес.	p-value	Через 6 мес.	p-value	Через 9 мес.	p-value
Общая когорта		**n=36**	**-**	**n=36**	**-**	**n=32**	**-**
Обострение		**n=8**	**-**	**n=5**	**-**	**n=2**	**-**
Ремиссия		**n=28**	**-**	**n=31**	**-**	**n=30**	**-**
Признаки поражения нервной системы, n (%)		0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**
		0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**	0 (0,0)	**1,000**
		0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**	0 (0)	**1,000**
PVAS, Me (Q1; Q3), [min; max]	**новые**	**0 (0; 0) [0; 3]**	**0,120**	**0 (0; 0) [0; 1]**	**0,230**	**0 (0; 0) [0; 0]**	**1,000**
	постоянные	**1 (1; 2,75) [0; 7]**	**0,360**	**1 (0; 2,75) [0; 7]**	**1,000**	**1 (0; 2) [0; 7]**	**0,860**

Примечание: **различия в сравнении с предыдущей контрольной точкой, сравнение проведено внутри группы (p < 0,05), при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющих значения показателя*

Доля пациентов в стадии ремиссии заболевания на фоне проводимой протворевматической терапии увеличилась с 67% (24/36) до 78% (28/36), 86% (31/36), 93% (30/32), в стадии обострения – уменьшилась с 33% (12/36) до 22% (8/36), 14% (5/36), 6% (2/32), p=0,206, p=0,084, p=0,001, соответственно.

Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с системным васкулитом не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

Заключение

Результаты, полученные в этом фрагменте исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- пациенты с системным васкулитом находятся в высоком риске развития новой коронавирусной инфекции в связи с применением поликомпонентной иммуносупрессивной терапии: на момент пассивной иммунизации против COVID-19 глюкокортикоиды получали 95%

(пероральные – 94%, пероральные и внутривенные – 6%), синтетические иммунодепрессанты – 95%; COVID-19 перенесли 47% пациентов: до дебюта СВ – 76%, в среднетяжелой форме – 85%; после установления диагноза СВ на фоне иммуносупрессивной терапии – 24% пациентов;

- доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект в течение 9 мес. у пациентов с ювенильной склеродермией вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия), применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, иммунодпрессанты, биологиеские препараты и их комбинации), о чем свидетельствует значимое снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с 47% до 0% (p=0,001) – на момент и в течение 9 мес. после пассивной иммунизации, соответственно;

- пассивная иммунизация против COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом не оказывала негативного влияния на течение системных васкулитов вне зависимости от стадии заболевания (обострение/ремиссия), обеспечила повышение приверженности и эффективности противоревматической терапии за счет сохряющегося протективного эффекта против новой коронавирсуной инфекции в течение 9 мес.; об этом свидетельствует тенденция к снижению индекса активности системного васкулита PVAS через 3, 6 и 9 мес. наблюдения, увеличение доли пациентов в стадии ремиссии с 67% (на момент доконтактной профилактики) до 78%, 86%, 94% и уменьшение в стадии обострения – с 33% (на момент доконтактной профилактики) до 22%, 14%, 6% (p=0,206, p=0,084, p=0,001) через 3, 6, 9 мес. соответственно;

- эскалация протворевматической терапии после проведения доконтактной профилактики COVID-19 не сопровождалась снижением эффективности пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-Cov-2 пациентов с системным васкулитом, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с

47% до 0% (p=0,001) в течение 9 мес. в условиях непрерывного применения глюкоротикоидов – у 86% (пероральных – у 97%), стандартных синтетических иммунодпрессантов – у 94%, селективных иммунодпрессантов – у 11,1% ГИБП – у 47% пациентов (ингибиторов ФНО, ИЛ-6р, ИЛ-5, моноклональных антител к CD20+В-лимфоцитам).

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Пациентка И. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 5,5 лет. Диагноз – Юношеский дерматомиозит. Длительность заболевания 6 лет.

Ребенок родился от 1-й беременности (на фоне гестоза средней степени тяжести, ожирения 1 ст., артериальной гипотензии), 1-х срочных оперативных родов на 38 неделе гестации. При рождении масса тела составила 3420 г, длина тела – 53 см. Ранний неонатальный период без особенностей. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в сентябре 2018 г. в возрасте 12 лет. В дебюте заболевания наблюдались отеки в области глаз, боли в мышцах верхних и нижних конечностей. С целью верификации диагноза госпитализирована в стационар по месту жительства.

При поступлении объективно отмечались гелиотропная сыпь, снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях – ребенок не ходил, не приседал, использовал миопатические приемы. При лабораторном обследовании выявлено: повышение активности АЛТ – до 140 Ед/л (норма – до 42 Ед/л), АСТ – до 100 Ед/л (норма – до 40 Ед/л), ЛДГ – до 443 Ед/л (норма 91– 295 Ед/л), КФК – до 1117 Ед/л (норма – 25-194 Ед/л) сыворотки крови, ускорение СОЭ – до 25 мм/час (норма – до 20 мм/час); сывороточная концентрация СРБ соответствовала референсным значениям и составила – 1,64 мг/л (норма – до 5 мг/л). По данным инструментальных методов обследования исключены новообразования головного мозга, структурные изменения щитовидной железы, по данным электромиографии выявлено снижение амплитуды М-ответов по волокнам периферических нервов рук и ног.

На основании результатов обследования девочке установлен диагноз: Юношеский дерматомиозит (в соответствии с МКБ-10). Проведена терапия внутривенными ГК (метилпреднизолон) – в дозе 10 мг/кг/введение в течение трех последовательных дней и пероральными ГК (преднизолон) из расчета 1,4 мг/кг/сутки (55 мг/сутки). На фоне терапии мышечная сила увеличилась, девочка начала ходить с поддержкой. Через 3 месяца на фоне снижения дозы преднизолона для перорального приема до 1 мг/кг/сутки (50 мг/сутки) состояние ребенка резко ухудшилось: наросли активность кожного синдрома и мышечная слабость, ребенок перестал ходить. Девочка госпитализирована в стационар по месту жительства для обследования и коррекции терапии. В стационаре доза преднизолона для перорального приема увеличена до 2 мг/кг/сутки (80 мг/сутки), проведен курс терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) из расчета 1 г/кг/курс. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения направлена в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с января 2019 г. При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет кожного, миопатического синдромов, выраженных проявлений медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга. Объективно выявлялись эритема лица, сетчатое ливедо по всему телу, капиллярит на ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп, пастозность стоп и голеней, снижение мышечной силы в руках и ногах – девочка самостоятельно не ходила, не переворачивалась, отмечались кашель, одышка, выраженный болевой синдром в грудном и поясничном отделах позвоночника (рис. 5).

При лабораторном обследовании повышения активности ферментов мышечного распада не выявлено. По данным компьютерной томографии (далее – КТ) органов грудной клетки, поясничного и копчикового отделов позвоночника выявлены признаки интерстициального поражения лёгких в рамках основного заболевания, на фоне которого нельзя исключить наличия

воспалительной инфильтрации (S3,5 правого лёгкого) и диффузного остеопороза с наличием множественных несвежих компрессионных переломов грудного, поясничного и копчикового отделов позвоночника (рис. 7).

По результатам ПЦР исследования бронхоальвеолярного лаважа (далее – БАЛ) обнаружена ДНК пневмоцисты. Проведена антибактериальная терапия ко-тримоксазолом и цефепимом внутривенно – с положительным эффектом, а также введен препарат из группы бисфосфонатов – ибандроновая кислота. Ребенку проведен курс ВВИГ из расчета 2 г/кг/курс, назначен метотрексат внутрь, рекомендовано снижение дозы перорального преднизолона. На фоне терапии отмечалась положительная динамика: уменьшилась выраженность кожного синдрома, увеличилась мышечная сила – девочка начала передвигаться с помощью ходунков. В дальнейшем ребенок регулярно госпитализировался в НМИЦ здоровья детей для оценки эффективности и безопасности терапии. К июню 2019 г. доза перорального преднизолона снижена до 0,2 мг/кг/сутки (10 мг/сутки), состояние ребенка оставалось стабильным.

При плановой госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей в сентябре 2020 г. состояние пациентки ухудшилось: появились гелиотропная сыпь и эритема на лице, прогрессировала мышечная слабость. По данным лабораторного обследования выявлено повышение активности АЛТ до 54,37 Ед/л (норма – до 42 Ед/л), АСТ – до 77,44 Ед/л (норма – до 40 Ед/л), ЛДГ – до 598,86 Ед/л (норма 91-295 Ед/л), КФК – до 395,4 Ед/л (норма – 25-194 Ед/л) сыворотки крови. Учитывая обострение основного заболевания, скорректирована терапия – метотрексат отменен, назначен микофенолата мофетил, инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом, проведено 2 введения в дозе 1000 мг с интервалом в 2 недели, рекомендованы ежемесячные курсы ВВИГ из расчета 2 г/кг/курс, продолжен прием перорального преднизолона в дозе 0,2 мг/кг/сутки (10 мг/сутки). К декабрю 2020 г. на фоне проводимой терапии отмечалась положительная

динамика: купировалась гелиотропная сыпь, уменьшилась выраженность эритемы лица, наросла мышечная сила – девочка стала самостоятельно ходить, подниматься и спускаться по лестнице.

В феврале 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме – лихорадка до 38,0*С, катаральные явления, по данным КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Лечение проводилось в стационаре по месту жительства. Отрицательный результат ПЦР-исследования с определением РНК вируса SARS-CoV-2 получен через 10 дней от момента установления диагноза. На фоне течения COVID-19 отмечался рецидив миопатического синдрома в течение 1 мес. с последующим восстановлением мышечной силы. Далее при плановых госпитализациях в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей состояние ребенка на фоне проводимой терапии (ежемесячные курсы ВВИГ, пероральный преднизолон, микофенолата мофетил) оставалось стабильным. Учитывая тотальную деплецию В-лимфоцитов, по данным иммунофенотипирования периферической крови, и отсутствие признаков обострения основного заболевания повторный курс терапии ритуксимабом не проводился.

При плановой госпитализации в мае 2022 г. у ребенка зарегистрирована ремиссия Юношеского дерматомиозита на фоне проводимой противоревматической терапии (индекс активности болезни DAS – 4 балла): сохранялись незначительная слабость мышц нижних конечностей на фоне длительной физической нагрузки, атрофические изменения на коже лица и невыраженное ливедо в области грудной клетки (рис. 6), лабораторные показатели активности заболевания соответствовали референсным значениям, изменения легких по данным КТ органов грудной клетки не выявлены (рис. 8) (табл. 38, 39).

На фоне противоревматической терапии, в условиях практически полной деплеции В-лимфоцитов (число В-клеток по результатам

иммунофенотипирования периферической крови составило 14/мкл) с целью профилактики новой коронавирусной инфекции проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб + цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутривенно капельно в связи с риском травматизации мягких тканей и образования кальцинатов. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 состояние ребенка оставалось стабильным, обострения основного заболевания не отмечалось (индекс активности болезни DAS составил 4 балла), ОРИ не зарегистрированы (табл. 38, 39). ОРИ не зарегистрированы (табл. 39). Повторные курсы ритуксимаба не проводились.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутривенно у ребенка в стадии ремиссии юношеского дерматомиозита на фоне проведения комбинированной противоревматической терапии (ежемесячные курсы ВВИГ, пероральный преднизолон, микофенолата мофетил, ритуксимаб в анамнезе), перенесшего новую коронавирусную инфекцию.

Таблица 38. Лабораторные показатели активности юношеского дерматомиозита у пациентки И. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Гемоглобин, г/л	120-160	121	1118	120	119	117
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,69	4,61	4,24	4,1	4,15
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	6,07	5,89	8,08	5,63	8,25

Таблица 38. Лабораторные показатели пациентки И. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Показатель	Норма	До проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	198	208	231	203	267
СОЭ, мм/час	150-580	4	2	2	2	3
СРБ, мг/л	0-5	0,82	0,53	0,78	1,52	0,25
АСТ, Ед/л	0-42	15,77	18,34	23,4	13,62	32,43
АЛТ, Ед/л	0-40	11,96	14,32	12,93	24,35	26,83
ГГТ, Ед/л	5-35	11,67	14,84	13,62	20,13	19,43
ЛДГ, Ед/л	91-295	172,02	168,09	175,15	201,3	184,56
КФК, Ед/л	25-194	48,73	56,74	58,73	36,72	45,93

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа*



Рис. 5. Общий вид пациентки И. при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России в январе 2020 года



Рис. 6. Общий вид пациентки И. на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 в мае 2022 года

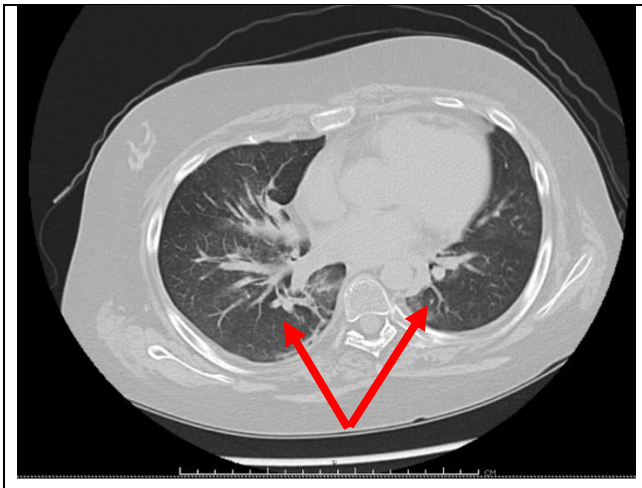


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Миндрава России в январе 2020 года

Примечание: *у ребенка выявлены КТ-признаки интерстициального поражения лёгких в рамках основного заболевания, на фоне которого нельзя исключить наличия воспалительной инфильтрации (S3,5 правого лёгкого)*

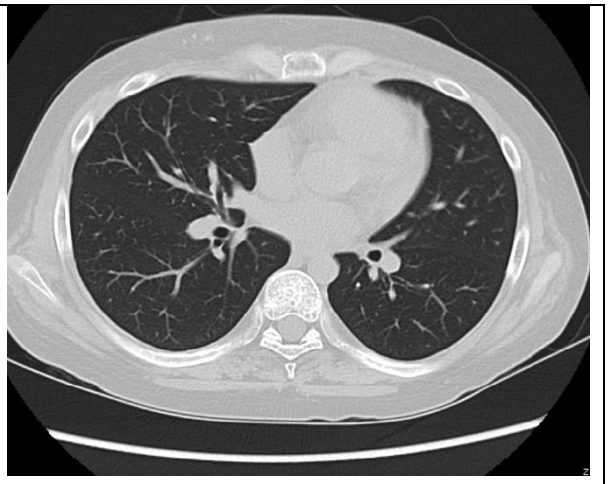


Рис. 8. Компьютерная томография органов грудной клетки на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 в мае 2022 года

Примечание: *у ребенка КТ-признаков острых и инфильтративных изменений, интерстициального поражения лёгких не выявлено*

Таблица 39. Показатели активности юношеского дерматомиозита у пациентки И. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели		**Контрольные точки**				
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Функциональный класс	нормальное функционирование					
	усталость после прогулки, общая слабость	+	+	+	+	+
	необходимость в помощи при ходьбе по лестнице и ежедневной активности					
	необходимость в перемещении на инвалидном кресле					

Таблица 39. Показатели активности юношеского дерматомиозита у пациентки И. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Показатели		**Контрольные точки**				
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Слабость мышц шеи		-	-	-	-	-
Слабость мышц живота		-	-	-	-	-
Слабость мышц верхних конечностей		-	-	-	-	-
Слабость мышц нижних конечностей		+	+	+	+	+
Симптом Говерса		-	-	-	-	-
Нарушение походки		-	-	-	-	-
Нарушение глотания		-	-	-	-	-
Ринолалия		-	-	-	-	-
Эритема	отсутствие эритемы					
	атрофические изменения	+	+	+	+	+
	легкая эритема					
	умеренная эритема					
	тяжелая эритема					
Распространенность кожного синдрома	отсутствие изменений	-	-	-	-	-
	околосуставные изменения					
	изменения на разгибательных поверхностях конечностей, симптом «шали»					
	вовлечение туловища					
Васкулит		+	+	+	+	+
Симптом Готтрона	отсутствует	+	+	+	+	+
	слабый					
	умеренный					
	тяжелый					
DAS, баллы (0-20)		**4**	**4**	**4**	**4**	**4**

Клинический пример 2

Пациентка К. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 3 лет. Диагноз – Системная красная волчанка. Длительность заболевания – 3 года.

Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х срочных самостоятельных родов на 39 неделе гестации. При рождении масса тела составила 4300 г, длина тела – 58 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Девочка вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции нет.

Впервые проявления заболевания возникли после перенесенной острой ротавирусной инфекции (фебрильная лихорадка 38,5*С, боли в животе, рвота, диарея) в марте 2022 г. в возрасте 13 лет. В дебюте заболевания наблюдались отечность лица, верхних и нижних конечностей, головокружение. С целью верификации диагноза ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства.

При поступлении отмечалась ярко-розовая сыпь на щеках и переносице. При лабораторном обследовании выявлены анемия (концентрация гемоглобина - 80 г/л (норма – 120-160 г/л), лейкопения (число лейкоцитов крови – 1,3 тыс/мкл (норма – 4,5-11,5 тыс/мкл)), ускорение СОЭ до 53 мм/час (норма – до 20 мм/час) повышение концентрации креатинина сыворотки крови до 205 мкмоль/л (норма – 44-88 мкмоль/л), мочевины – до 9,6 ммоль/л (норма – 2,5-7,1 ммоль/л), титра АНФ – до 1/2560 (норма < 1/160) и антител к двуспиральной ДНК – до 400 МЕ/мл (норма – до 25 МЕ/мл), концентрация СРБ соответствовала референсным значениям и составила 3,56 мг/л (норма – до 5 мг/л). В клиническом анализе мочи выявлены: эритроцитурия – 250 в п.з. (норма 0,1-3 в п.з.), лейкоцитурия – 86,4 в п.з. (норма – 0-4 в п.з.), в суточном анализе мочи – протеинурия 0,5 г/24 ч (норма

< 0,1). С целью исключения гемобластозов проведена пункция костного мозга, по данным миелограммы патологических клеток не обнаружено. По данным УЗИ выявлено умеренное количество свободной жидкости в малом тазу. После исключения течения геморрагической лихорадки с поражением почек у ребенка заподозрен дебют системной красной волчанки. Проведена телемедицинская консультация со специалистами ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей», рекомендовано назначение пероральных ГК (преднизолон) из расчета 1 мг/кг/сутки (45 мг/сутки), согласована госпитализация.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с апреля 2022 г. При поступлении состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. При осмотре выявлялись сыпь на щеках и переносице по типу «бабочки», сетчатое ливедо на коже верхних и нижних конечностей (рис. 9). При лабораторном обследовании: кумбс-положительная анемия, лейкопения, ускорение СОЭ, повышение концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, высокая иммунологическая активность, в анализе мочи – протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия (табл. 40).

Девочке проведены инструментальные исследования согласно клиническим рекомендациям. По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено. По результатам МРТ всего тела с контрастным усилением данных за объемное и очаговое поражение головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено.

На основании клинико-лабораторной картины заболевания девочке установлен диагноз: Системная красная волчанка (в соответствии с МКБ-10). Индекс активности болезни SELENA-SLEDAI составил 39 баллов (табл. 41).

Учитывая аутоагрессивный хронический характер заболевания с высокой иммунологической активностью и волчаночным нефритом, девочке по жизненным показаниям согласно клиническим рекомендациям проведена

пульс-терапия метилпреднизолоном, назначены микофенолата мофетил из расчета 1200 мг/м^2/сутки (ввиду активности течения волчаночного нефрита) в сочетании с гидроксихлорохином в дозе 5-7 мг/кг/сутки, продолжен прием преднизолона внутрь в прежней дозе, проведен курс анти-В-клеточной терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2/введение в виде 4 последовательных инфузий с интервалом в 1 неделю.

До инициации терапии ритуксимабом с целью профилактики новой коронавирусной инфекции ребенку проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутримышечно. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 состояние ребенка оставалось стабильным (рис. 10), отмечалось снижение активности основного заболевания: через 3 мес. купированы головная боль, проявления васкулита, сыпь, а также цилиндрурия и пиурия по данным общего анализа мочи, лейкопения – по данным клинического анализа крови (SELENA-SLEDAI – 10 баллов); через 6 мес. –гематурия – по данным общего анализа мочи (SELENA-SLEDAI – 6 баллов); через 9 мес. – протеинурия (SELENA-SLEDAI – 2 балла) (табл. 40, 41).

Таблица 40. Лабораторные показатели пациентки К. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Анализ крови						
Гемоглобин, г/л	120-160	78	80	101	105	110
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	2,73	2,81	4,10	4,32	4,25

Таблица 40. Лабораторные показатели пациентки К. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Анализ крови						
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	2,26	3,01	13,12	7,83	8,42
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	266	259	321	301	298
СОЭ, мм/час	150-580	25	24	2	4	2
СРБ, мг/л	0-5	2,86	1,98	0,67	1,52	0,52
АСТ, Ед/л	0-42	24,39	20,73	15,61	17,32	26,45
АЛТ, Ед/л	0-40	21,46	15,26	25,12	18,32	31,34
Креатинин, мкмоль/л	44-88	161,44	159,72	64,87	56,23	62,34
Мочевина, ммоль/л	2,5-7,1	20,2	20,5	10,42	7,23	6,21
АНФ, титр	<1/160	1/5120	-	1/2560	1/2560	1/2560
А/т к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	<20	>380	-	162	64,3	30,1
Анализ мочи						
Белок, г/24 ч.	<0,1	0,853	0,795	0,452	0,212	0,123
Эритроциты, в п.з.	0,1-3	22,4	20,7	6,1	4,2	3,5
Лейкоциты, в п.з.	0-4	36,1	34,8	11,4	2,3	1,3

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АНФ – антинуклеарный фактор, а/т – антитела, ДНК – дезоксорибонуклеиновая кислота*

По данным иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови достигнута тотальная деплеция В-лимфоцитов, повторные курсы ритуксимаба не проводились, доза перорального преднизолона снижена до 10 мг/сутки (0,2, мг/кг/сутки) (табл. 41). За период наблюдения у ребенка двукратно отмечались эпизоды ОРИ в легкой форме с катаральными явлениями, по результатам ПЦР-исследования отделяемого из носоглотки с определением РНК SARS-CoV-2 новая коронавирусная инфекция исключена.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом

тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутримышечно у ребенка в дебюте системной красной волчанки, не болевшего COVID-19 в анамнезе, на фоне проведения комбинированной противоревматической терапии (внутривенные и пероральные ГК, микофенолата мофетил, ритуксимаб).



Рис. 9. Общий вид пациентки К. при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.
Примечание: *у ребенка сыпь на щеках и переносице по типу «бабочки»*



Рис. 10. Общий вид пациентки К. через 6 мес. наблюдения в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.
Примечание: *у ребенка купирована сыпь на щеках и переносице по типу «бабочки»*

Таблица 41. Показатели активности системной красной волчанки у пациентки К. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели	**Контрольные точки**				
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Судороги	0	0	0	0	0
Психоз	0	0	0	0	0
Синдром органического поражения мозга	0	0	0	0	0
Зрительные нарушения	0	0	0	0	0
Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	0	0	0	0	0

Таблица 41. Показатели активности системной красной волчанки у пациентки К. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Показатели	Контрольные точки				
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Головная боль	8	8	0	0	0
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	0	0	0
Васкулит	8	8	0	0	0
Артрит	0	0	0	0	0
Миозит	0	0	0	0	0
Цилиндрурия	4	4	0	0	0
Гематурия	4	4	4	0	0
Протеинурия	4	4	4	4	0
Пиурия	4	4	0	0	0
Высыпания	2	2	0	0	0
Алопеция	0	0	0	0	0
Язвы слизистых оболочек	0	0	0	0	0
Плеврит	0	0	0	0	0
Перикардит	0	0	0	0	0
Низкий уровень комплемента	2	2	0	0	0
Повышение уровня антител к ДНК	2	2	2	2	2
Лихорадка	0	0	0	0	0
Тромбоцитопения	0	0	0	0	0
Лейкопения	1	1	0	0	0
SELENA-SLEDAI, баллы	**39**	**39**	**10**	**6**	**2**

Примечание: *ДНК – дезоксорибонуклеиновая кислота*

Клинический пример 3

Пациентка А. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 2 лет. Диагноз – Гранулематоз Вегенера. Длительность заболевания – 2,5 года.

Ребенок родился от 2-й беременности, протекавшей с внутриутробной гипоксией на 23-24 неделе, фетоплацентарной недостаточностью на 35 неделе, 2-х срочных самостоятельных родов на 40 неделе гестации. При рождении масса тела составила 2670 г, длина тела – 49 см. Ранний

неонатальный период протекал без особенностей. Девочка вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции нет.

Впервые проявления заболевания возникли в июле 2022 г. в возрасте 13 лет. В дебюте наблюдались болезненность и отек верхнего века правого глаза, ощущение в нем инородного тела. С целью верификации диагноза ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства, где заподозрена аденокистозная аденокарцинома. Документы ребенка направлены на телемедицинскую консультацию со специалистами ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, согласована госпитализация.

В сентябре 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России проведена биопсия образования правой орбиты (транскутанная орбитотомия с биопсией). Морфологическое заключение: картина хронического идиопатического склерозирующего воспаления тканей орбиты. В первую очередь рекомендовано исключить гранулематоз Вегенера. Документы ребенка направлены на телемедицинскую консультацию со специалистами ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей», согласована госпитализация.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с марта 2023 г. При поступлении состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. При осмотре на правом глазу выявлялись гипофтальм, экзофтальм, ограничение подвижности глаза, птоз и отсутствие подвижности верхнего века, правый глаз был постоянно открыт (ребенок носил повязку) (рис. 11). При лабораторном обследовании в крови признаков анемии, цитопении, цитолиза, холестаза, нарушения синтетической функции печени и фильтрационной функции почек, ускорения СОЭ и повышения концентрации СРБ не выявлено (табл. 42); титр АНФ значительно превышал референсные значения и составил – 1/1280,

антитела к цитоплазме лейкоцитов не выявлены, титр антител класса IgG в крови к SARS-CoV-2 составил 11,3 S/CO (норма <1). По данным общего анализа мочи все показатели соответствовали референсным значениям.

По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено, по данным КТ придаточных пазух носа выявлены признаки ринита. По результатам МРТ головного мозга – объемное образование правой орбиты с формированием проптоза. Девочка консультирована офтальмологом, диагностированы экзофтальм правого глаза, секторальная гетерохромия, кератит справа.

На основании клинико-лабораторной картины заболевания, результатов МРТ головного мозга и гистологического исследования биоптата правой орбиты девочке установлен диагноз: Гранулематоз Вегенера (в соответствии с МКБ-10). Индекс активности болезни PVAS составил 2 балла для постоянных признаков, 1 балл – для новых (табл. 43).

Учитывая непрерывное и быстропрогрессирующее течение заболевания назначена иммуносупрессивная терапия пероральными ГК из расчета 1 мг/кг/сутки (40 мг/сутки), микофенолата мофетилом из расчета 600 мг/м^2/сутки, инициирована генно-инженерная биологическая терапия моноклональными антителами к CD20 рецепторам на мембранах В-лимфоцитов ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2/введение в виде внутривнных инфузии 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель.

До инициации анти-В-клеточной терапии ритуксимабом с целью профилактики новой коронавирусной инфекции ребенку проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

Таблица 42. Лабораторные показатели пациентки А. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес
Гемоглобин, г/л	120-160	124	126	126	122	125
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,64	4,69	4,54	4,62	4,43
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	8,59	6,87	9,01	6,74	7,23
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	256	246	284	250	301
СОЭ, мм/час	150-580	2	2	2	2	2
СРБ, мг/л	0-5	3,41	2,71	1,78	0,25	0,72
АСТ, Ед/л	0-42	15,81	17,26	14,56	25,63	21,23
АЛТ, Ед/л	0-40	6,29	10,27	10,28	16,78	10,53

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза*

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 состояние ребенка оставалось стабильным, отмечалось уменьшение размеров псевдотумора правой орбиты (рис. 12), новых признаков заболевания не выявлено (индекс активности болезни PVAS составил 2 балла для постоянных признаков, 0 баллов – для новых) (табл. 42, 43).

По данным иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови достигнута тотальная деплеция В-лимфоцитов, повторные курсы ритуксимаба не проводились, доза перорального преднизолона снижена до 0,2 мг/кг/сутки (10 мг/сутки) (табл. 43). За период наблюдения у ребенка эпизодов ОРИ не отмечалось.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно у ребенка с высокой активностью гранулематоза Вегенера на фоне проведения комбинированной противоревматической терапии (преднизолон внутрь, микофенолата мофетил, ритуксимаб), перенесшего COVID-19 в анамнезе (по

данным ИФА крови с определением титра антител к SARS-CoV-2).

Таблица 43. Показатели активности гранулематоза Вегенера у пациентки А. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели		Контрольные точки				
		На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Признаки поражения костно-мышечной системы		-	-	-	-	-
Признаки поражения кожных покровов		-	-	-	-	-
Признаки поражения слизистых оболочек и глаз*		+	+	+	+	+
Признаки поражения ушей, носа и горла		-	-	-	-	-
Признаки поражения дыхательной системы		-	-	-	-	-
Признаки поражения сердечно-сосудистой системы		-	-	-	-	-
Признаки поражения органов брюшной полости		-	-	-	-	-
Признаки поражения почек		-	-	-	-	-
Признаки поражения нервной системы		-	-	-	-	-
PVAS, баллы	**новые**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
	постоянные	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**



Рис. 11. Общий вид пациентки К. при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.
Примечание: *у ребенка отмечались гипофтальм, экзофтальм, ограничение подвижности глаза, птоз*

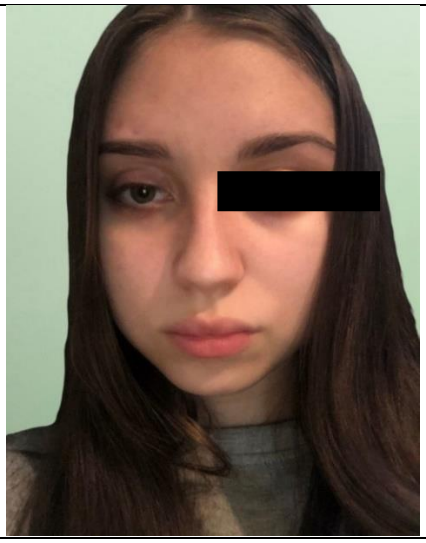


Рис. 12. Общий вид пациентки К. через 9 мес. наблюдения в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.
Примечание: *у ребенка отмечалось уменьшение размеров псевдотумора правой орбиты*

Клинический пример 4

Пациентка О. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 7 лет. Диагноз – Системный склероз. Длительность заболевания – 11 лет.

Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х срочных самостоятельных родов на 39 неделе гестации. При рождении масса тела составила 2710 г, длина тела – 51 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Девочка вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в 2014 г. в возрасте 7 лет.

В дебюте заболевания наблюдались сухость и шелушение кожи стоп и кистей. Самостоятельно применяли мазь с пантенолом. В течение последующих 2-х лет отмечалась постепенная деформация мелких суставов кистей с появлением тугоподвижности в них. По месту жительства не обследовалась.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с января 2018 г. При поступлении состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. При осмотре выявлялись сухость кожных покровов голеней и стоп, тугоподвижность и болезненность в пястно-фаланговых суставах. При лабораторном обследовании в крови признаков анемии, цитопении, цитолиза, холестаза, нарушения синтетической функции печени и фильтрационной функции почек, ускорения СОЭ и повышения концентрации СРБ сыворотки крови, повышения титра аутоантител не выявлено. Показатели клинического анализа мочи соответствовали референсным значениям.

Девочке проведены инструментальные исследования согласно клиническим рекомендациям. По результатам КТ органов грудной клетки выявлены изменения, соответствующие пневмониту. По данным

спирометрии показатели функции внешнего дыхания соответствовали нормальным значениям. По результатам ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ данных за нарушения ритма сердца не получено. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен катаральный гастрит.

На основании проведенного обследования ребенку установлен диагноз: Системный склероз неуточненный (в соответствии с МКБ-10). Учитывая аутоагрессивный характер заболевания назначена иммуносупрессивная терапия пероральными ГК (преднизолон) из расчета 1 мг/кг/сутки (25 мг/сутки) и микофенолата мофетилом из расчета 600 мг/м^2/сутки. На фоне терапии отмечалась положительная динамика – уменьшились выраженность кожного синдрома, тугоподвижность в пястно-фаланговых суставах кистей, размер зон интерстициального поражения легких по результатам КТ органов грудной клетки. В дальнейшем ребенок регулярно госпитализировался в НМИЦ здоровья детей для оценки эффективности и безопасности терапии. К маю 2018 г. доза перорального преднизолона снижена до 0,3 мг/кг/сутки (7,5 мг/сутки), к марту 2019 г. – до 0,2 мг/кг/сутки (5 мг/сутки), состояние ребенка оставалось стабильным. В марте 2021 г. ребенок перенес новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-исследованием отделяемого из носоглотки с определением РНК SARS-CoV-2, в легкой форме (катаральные явления). Отрицательный результат ПЦР-теста получен через 7 дней от момента установления диагноза. Осенью 2021 г. ребенок самостоятельно отменил прием перорального преднизолона.

При очередной госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей в январе 2022 г. при осмотре у пациента выявлены выраженные сухость и шелушение в области кистей и голеней. При лабораторном обследовании – высокая иммунологическая активность: титр АНФ в крови – 1/640 (норма < 1/160), антител к PM-Scl – 100 МЕ/мл (норма < 20 МЕ/мл). По результатам КТ органов грудной клетки – интерстициальные изменения обоих легких с нарастанием площади патологических изменений

(рис.13). По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) – признаки нарушения вентиляции легких по рестриктивному типу. С целью предотвращения прогрессирования основного заболевания возобновлена терапия пероральными ГК из расчета 0,2 мг/кг/сутки (10 мг/сутки), продолжена иммуносупрессивная терапия микофенолата мофетилом из расчета 600 мг/м^2/сутки, инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг/введение в виде 2-х последовательных внутривенных инфузий с интервалом в 2 недели. На фоне проводимой терапия состояние ребенка оставалось стабильным, уменьшилась выраженность кожного синдрома.

Таблица 44. Лабораторные показатели пациентки О. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Гемоглобин, г/л	120-160	118	116	120	123	122
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,52	4,49	4,54	4,35	4,47
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	6,66	7,71	7,27	6,82	7,35
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	255	245	236	234	202
СОЭ, мм/час	150-580	2	2	2	3	2
СРБ, мг/л	0-5	0,28	0,95	0,36	2,42	0,35
АСТ, Ед/л	0-42	8,99	14,72	9,5	15,63	18,42
АЛТ, Ед/л	0-40	15,11	12,22	18,78	25,62	14,52

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза*

При плановой госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей в январе 2023 г. у ребенка зафиксирована ремиссия основного заболевания, индекс активности болезни J4S составил 1 балл: по результатам КТ органов грудной клетки уменьшилась площадь интерстициального поражения легких (рис. 14), показатели исследования функции внешнего дыхания соответствовали нормальным значениям. При лабораторном обследовании повышения маркеров воспаления не отмечалось, сохранялся

повышенный титр АНФ до 1/640, антитела к PM-Scl не выявлены, сохранялась тотальная деплеция В-лимфоцитов по данным иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (табл. 44, 45). С целью профилактики инфекции COVID-19 ребенку в стадии ремиссии системного склероза проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения пассивной иммунизации новой коронавирусной инфекции состояние ребенка оставалось стабильным, признаков обострения основного заболевания не отмечалось, (индекс активности болезни J4S - 1 балл), повторные курсы ритуксимаба не проводились (табл. 44, 45). За период наблюдения отмечен 1 эпизод ОРИ с субфебрильной лихорадкой и катаральными явлениями и 1 эпизод острой кишечной инфекции с фебрильной лихорадкой, болями в животе, рвотой и диареей. По результатам ПЦР-исследования отделяемого из носоглотки с определением РНК SARS-CoV-2 новая коронавирусная инфекция исключена.

Таблица 45. Показатели активности ювенильной склеродермии у пациентки О. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Контрольные точки						
Показатели		**На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общее	ИМТ норма, Hb > 115 г/л	+	+	+	+	+
	ИМТ < 1 перцентиля, Hb 110-114 г/л	-	-	-	-	-
	ИМТ < 2 перцентиля, Hb 90-99 г/л	-	-	-	-	-
	ИМТ < 3 перцентиля, Hb 70-89 г/л	-	-	-	-	-
	ИМТ < 4 перцентиля, Hb < 70 г/л	-	-	-	-	-

Таблица 45. Показатели активности ювенильной склеродермии у пациентки О. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Контрольные точки						
Показатели		**На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Синдром Рейно	отсутствие синдрома Рейно	+	+	+	+	+
	синдром Рейно, требующий применения вазодилататоров	-	-	-	-	-
	шрамы на кончиках пальцев	-	-	-	-	-
	язвы на кончиках пальцев	-	-	-	-	-
	гангрена пальцев	-	-	-	-	-
Индекс Роднана (mRSS)	mRSS = 0	+	+	+	+	+
	mRSS = 1-14	-	-	-	-	-
	mRSS = 15-29	-	-	-	-	-
	mRSS = 30-39	-	-	-	-	-
	mRSS >40	-	-	-	-	-
Суставы	без вовлечения суставов	+	+	+	+	+
	ограничение объема движений в суставах	-	-	-	-	-
	артрит/тендинит	-	-	-	-	-
Мышцы (CMAS)	нормальная проксимальная мышечная сила	+	+	+	+	+
	CMAS 39-51	-	-	-	-	-
	CMAS 26-38	-	-	-	-	-
	CMAS 13-25	-	-	-	-	-
	CMAS 0-12	-	-	-	-	-
Желудочно-кишечный тракт	отсутствие изменений по результатам ЭГДС	+	+	+	+	+
	диспепсия, гипокенезия дистальной трети пищевода	-	-	-	-	-
	гипокенезия средней и верхней третей пищевода	-	-	-	-	-
	синдром мальабсорбции	-	-	-	-	-
	необходимость в парентеральном питании	-	-	-	-	-
Сердечно-сосудистая система	отсутствие изменений по данным ЭКГ, ФВ>50%	+	+	+	+	+
	нарушения проводимости по данным ЭКГ, ФВ > 45-49%	-	-	-	-	-
	аритмия, ФВ > 40-44%	-	-	-	-	-
	аритмия, требущая лечения, ФВ > 30-39%	-	-	-	-	-
	сердечная недостаточность, ФВ < 30%	-	-	-	-	-

Таблица 45. Показатели активности ювенильной склеродермии у пациентки О. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 (продолжение)

Контрольные точки						
Показатели		**На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Дыхательная система	ДСЛСО > 80%, ФЖЕЛ > 80%, КТ норма, sPAP < 30 мм рт.ст.	-	-	-	-	-
	ДСЛСО > 70-79%, ФЖЕЛ > 70-79%, "матовые стекла" по КТ, sPAP 31-45 мм рт.ст.	+	+	+	+	+
	ДСЛСО > 50-69%, ФЖЕЛ > 50-69%, "сотовое легкое" по КТ, sPAP 46-75 мм рт.ст.	-	-	-	-	-
	ДСЛСО < 50%, ФЖЕЛ < 50%, "фиброз" по КТ, sPAP >75 мм рт.ст.	-	-	-	-	-
	зависимость от О2	-	-	-	-	-
Почки	СКФ > 90 мл/1,73м2/мин	+	+	+	+	+
	СКФ 75-89 мл/1,73м2/мин	-	-	-	-	-
	СКФ 50-74 мл/1,73м2/мин	-	-	-	-	-
	СКФ 10-49 мл/1,73м2/мин)	-	-	-	-	-
	почечная недостаточность	-	-	-	-	-
J4S, баллы		**1**	**1**	**1**	**1**	**1**

Примечание: *ИМТ - индекс массы тела, mRSS - индекс Роднана, CMAS - шкала оценки мышечной силы, ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия, ЭКГ - электрокардиограмма, ФВ - фракция выброса, ДСЛСО - диффузионна способность легких, ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких, СКФ - скорость клубочковой фильтрации*

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно у ребенка в стадии ремиссии Системного склероза на фоне проведения комбинированной противоревматической терапии (пероральный преднизолон, микофенолата мофетил, ритуксимаб в анамнезе), перенесшего COVID-19.

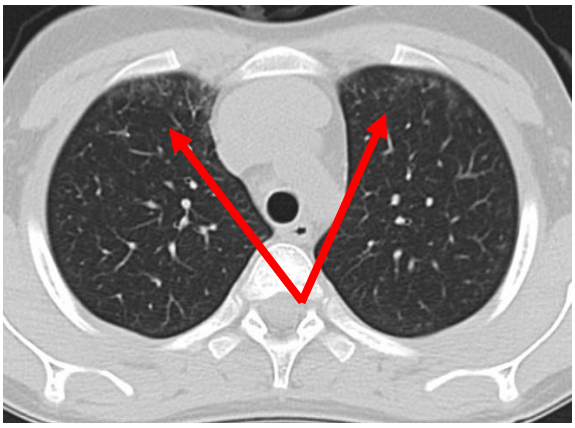


Рис. 13. Компьютерная томография органов грудной клетки при госпитализации в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России в январе 2022 года.

Примечание: *у ребенка выявлены КТ-признаки интерстициального поражения обоих лёгких*

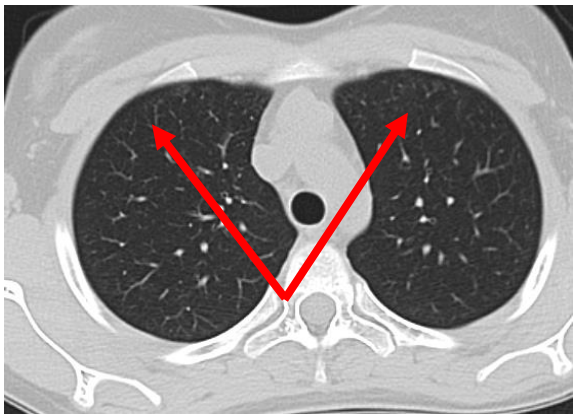


Рис. 14. Компьютерная томография органов грудной клетки на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 в январе 2023 года.

Примечание: *У ребенка выявлены КТ-признаки уменьшения площади интерстициального поражения обоих лёгких*

Клинический пример 5

Пациентка Н. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 2,5 лет. Диагноз – Юношеский анкилозирующий спондилит. Длительность заболевания – 4 года.

Ребенок родился от 2-й беременности, 1-х срочных самостоятельных родов на 40 неделе гестации. При рождении масса тела составила 3020 г, длина тела – 52 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Девочка вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Данных перенесенной новой коронавирусной инфекции нет.

Впервые проявления заболевания возникли в ноябре 2020 г. в возрасте 14 лет. В дебюте заболевания наблюдались боли в правом коленном суставе. По результатам рентгенографии коленных суставов костно-деструктивных изменений не обнаружено. Самостоятельно применяли ибупрофен для перорального приема при выраженном болевом синдроме. В августе 2021 г. появились боли в тазобедренных суставах. Ребенок обследован в

медицинской организации по месту жительств. По данным рентгенографии тазобедренных суставов, МРТ поясничного-крестцового отдела позвоночника, КТ костей таза с тазобедренными суставами патологические изменения не выявлены. Показатели клинического анализа крови, концентрация СРБ сыворотки крови, соответствовали референсным значениям. Аутоантитела (АНФ, антитела к цитоплазме нейтрофилов, к двуспиральной ДНК) не определялись. С целью верификации диагноза пациентка впервые госпитализирована в стационар по месту жительства в сентябре 2021 г. Ребенку установлен диагноз Юношеский артрит, олигоартикулярный вариант, инициирована иммуносупрессивная терапия метотрексатом из расчета 15 мг/м^2/неделю подкожно. Со слов матери в связи с отсутствием эффекта терапии метотрексатом, самостоятельно отменили препарат в марте 2022 г. Направлена на консультацию в НМИЦ здоровья детей.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с июня 2022 г. При поступлении состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. При осмотре выявлялись выраженное ограничение разведения и ротации в тазобедренных суставах, ригидность позвоночника, девочка ходила с помощью костылей; утренняя скованность сохранялась в течение 1,5 часов (рис. 15).

При лабораторном обследовании выявлено ускорение СОЭ – до 25 мм/час и повышение концентрации СРБ сыворотки крови – до 10,3 мг/л, титра антител класса IgG к SARS-CoV-2 – до 9,1 S/CO (норма <1); титра АНФ – до 1/160. По результатам молекулярно-генетического исследования аллель HLA-B27 не обнаружен.

Девочке проведены инструментальные исследования согласно клиническим рекомендациям. По данным КТ илеосакральных сочленений и тазобедренных суставов выявлены признаки двустороннего сакроилеита с большей выраженностью справа и артрита тазобедренных суставов (рентгенологическая стадия 3) с формированием деформирующего артроза

справа. По результатам МРТ таза – атрофия ягодичных мышц и задней группы мышц бедра с двух сторон. Очаговые пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) – отрицательные. Ребенок осмотрен офтальмологом, исключен увеит, ассоциированный с ЮА.

На основании проведенного обследования ребенку установлен диагноз: Юношеский анкилозирующий спондилит (в соответствии с МКБ-10), индекс активности болезни JSpADA составил 4,5 балла (табл. 46, 47).

С целью предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах, повышения функционального класса и качества жизни инициирована генно-инженерная биологическая терапия ингибитором ФНО-α – адалимумабом в дозе 40 мг/введение каждые 2 недели подкожно.

Ребенку в стадии обострения Юношеского анкилозирующего спондилита, в условиях инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом с целью профилактики новой коронавирусной инфекции проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутримышечно. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции на фоне проводимой противоревматической терапии в состоянии ребенка отмечалась положительная динамика: к 3 мес. купировалась утренняя скованность (JSpADA – 3 балла), к 6 мес. – нарос объем движений в тазобедренных суставах, купировался болевой синдром, девочка стала ходить без костылей (JSpADA – 1 балл) (рис. 16), к 9 мес. сохранялась незначительная ригидность позвоночника (JSpADA – 1 балл); лабораторные маркеры воспаления

сохранялись в пределах референсных значений. За период наблюдения эпизоды ОРИ не зарегистрированы (табл. 46, 47).

Таблица 46. Лабораторные показатели у пациентки И. на момент и через 3, 6, 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Гемоглобин, г/л	120-160	126	124	123	125	118
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,67	4,64	4,81	4,62	4,32
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	6,44	7,01	5,59	6,83	8,24
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	203	210	194	205	263
СОЭ, мм/час	150-580	25	25	16	10	4
СРБ, мг/л	0-5	10,3	8,78	0,26	0,82	1,02
АСТ, Ед/л	0-42	14,79	18,72	20,54	16,72	30,13
АЛТ, Ед/л	0-40	8,68	10,28	16,73	26,35	26,34

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза*

Таблица 47. Показатели активности юношеского анкилозирующего спондилита у пациентки О. на момент и через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели	Контрольны точки				
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	Посоле проведения доконтактной профилактики COVID-19	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Утренняя скованность	1	1	0	0	0
ВАШ пациента, баллы	1	1	1	0	0
Число суставов с активным артритом	0,5	0,5	0	0	0
Число активных энтезитов	0	0	0	0	0
Клинические признаки сакроилеита	1	1	1	0	0
Ригидность позвоночника	1	1	1	1	1
Увеит	0	0	0	0	0
СОЭ, мм/час	0	0	0	0	0
JSpADA, баллы	**4,5**	**4,5**	**3**	**1**	**1**

Примечание: *ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СОЭ – скорость оседания эритроцитов*

	
Рис. 15. Общий вид пациентки Н. при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.	**Рис. 16. Общий вид пациентки Н. через 6 мес. наблюдения в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.**

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг + 150 мг) внутримышечно у ребенка в стадии обострения Юношеского анкилозирующего спондилита в условиях инициации генно-инженерной биологической терапии ингибитором ФНО-α – адалимумабом подкожно, перенесшего новую коронавирусную инфекцию (по данным ИФА крови с определением титра антител к SARS-CoV-2).

Клинический пример 6

Пациентка П. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 16 лет. Диагноз – Пауциартикулярный юношеский артрит. Увеит. Длительность артрита – 15,5 лет, увеита – 5,5 лет.

Ребенок родился от 1-й беременности, 1-х срочных самостоятельных родов на 40 неделе гестации. При рождении масса тела составила 2700 г, длина тела – 49 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Девочка вакцинирована в соответствии с Национальным календарем до 2-х

лет. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции нет, однако, выявлены антитела класса IgG к SARS-CoV-2 от августа 2022 года в титре 12,5 S/CO (норма < 1).

Впервые проявления заболевания возникли в апреле 2009 г. в возрасте 1 года 8 мес. после перенесенной ОРИ. В дебюте заболевания наблюдались отек и гиперемия левого коленного сустава, девочка не опиралась на левую ногу, позже присоединились отек и боль при ходьбе в правом голеностопном суставе, утренняя скованность. С целью верификации диагноза госпитализирована в стационар по месту жительства, где установлен диагноз Юношеский ревматоидный артрит, олигоартикулярный вариант и назначена терапия пероральным ГК (преднизолон), нимесулидом внутрь, диклофенаком внутримышечно, антибактериальная терапия ампициллином. На фоне проводимой терапии артралгии и утренняя скованность сохранялись.

Девочка госпитализирована в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» в июне 2009 г. Диагноз Юношеский ревматоидный артрит подтвержден, проведена пункция правого голеностопного и левого коленного суставов с введением метилпреднизолона, назначен гидроксихлорохин, продолжено лечение нимесулидом внутрь. В течение месяца после выписки из стационара состояние ребенка ухудшилось, в патологический процесс вовлечены новые суставы, появились эпизоды повышения температуры тела. При повторной госпитализации в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» в июле 2009 г. отмечались субфебрильная лихорадка, экссудативно-пролиферативные изменения в обоих коленных и голеностопных суставах, мелких суставах обеих стоп, межфаланговых суставах 2 пальца правой стопы; ребенок не вставал на ноги. При лабораторном обследовании выявлено ускорение СОЭ до 54 мм/час (норма – до 20 мм/час). Учитывая прогрессирование суставного синдрома, терапия скорректирована – гидроксихлорохин отменен, назначен метотрексат в дозе 5 мг/введение (10 мг/м^2/введение) внутримышечно. Для определения

тактики дальнейшего ведения девочка направлена на госпитализацию в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

Пациентка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с августа 2009 г. При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое за счет активности суставного синдрома. При осмотре выявлялись экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, ребенок не вставал на ноги. При лабораторном обследовании сохранялось ускорение СОЭ до 35 мм/час. С целью снижения активности заболевания и предотвращения развития деструктивных изменения в суставах доза метотрексата повышена до 7,5 мг/введение (15 мг/м^2/введение). На фоне терапии отмечалась положительная динамика, ребенок стал вставать на ноги. Однако через 1 мес. состояние вновь ухудшилось, наросли экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах, длительность утренней скованности, появились жалобы на боли в суставах.

При очередной госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН, учитывая высокую активность заболевания, неэффективность монотерапии метотрексатом, назначен ГИБП – химерные моноклональные антитела к ФНО-α – инфликсимаб. В дальнейшем, в течение 9 лет девочка последовательно получала инфликсимаб и адалимумаб, которые отменены в связи с недостаточной эффективностью.

При госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей в июне 2020 г. наблюдались экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, движения болезненные, ограничены в коленных суставах, сгибательные контрактуры (ребенок не мог самостоятельно ходить), боль и ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах. При лабораторном обследовании выявлено ускорение СОЭ до 30 мм/час, повышение концентрации СРБ сыворотки крови до 14,67 мг/л, титра АНФ – до 1/320. При молекулярно-генетическом исследовании аллель HLA-B27 не выявлен. По данным МРТ коленных суставов выявлен синовит правого и левого коленного суставов с выраженным неравномерным разрастанием

синовиальной оболочки (паннус); деформация инфрапателлярного жирового тела; отек подколенной мышцы; лимфаденопатия. Девочка консультирована офтальмологом выявлен активный увеит слева, назначена местная терапия глазными каплями с дексаметазоном.

Учитывая тяжесть состояния пациентке с обострением артрита и увеита, вторичной неэффективностью терапии двумя блокаторами ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб) проведены пульс-терапия метилпреднизолоном, пункция коленных суставов с введением бетаметазона, назначен ГИБП с иным механизмом действия – блокатор ИЛ-17 – секукинумаб, продолжена терапия метотрексатом. На фоне проводимой терапии воспалительные изменения в суставах купировались, увеличился объем движений в них, девочка начала ходить, уменьшалась выраженность контрактур. Терапия продолжена по месту жительства с положительным эффектом, проводился курс реабилитации (ЛФК и массаж). При госпитализации в 2021 г. состояние оставалось стабильным, зарегистрирована ремиссия артрита и увеита, терапия продолжена.

При очередной госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ Здоровья детей в январе 2023 г. ремиссия суставного синдрома сохранялась, однако вновь обострился левосторонний увеит (рис. 17), а также отмечалось ускорение СОЭ – до 30 мм/час и повышение СРБ – до 14,67 мг/ч, индекс активности болезни JADAS71 составил 1 балл (табл. 48, 49).

Проведена коррекция терапии – метотрексат заменен на блокатор JAK-киназ – упадацитиниб, генно-инженерная биологическая терапия секукинумабом продолжена в прежнем объеме. Ребенку в стадии ремиссии суставного синдрома и обострения увеита, в условиях коррекции противоревматической терапии с целью профилактики новой коронавирусной инфекции проведена пассивная иммунизация препаратом из группы вируснейтрализирующих моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно. После проведения пассивной иммунизации нарастания активности

заболевания, общих и местных реакций на введение препарата не наблюдалось.

При визитах через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции состояние ребенка улучшилось, зафиксирована ремиссия увеита, топические (глазные капли) ГК отменены. Обострения суставного синдрома не отмечалось, нормализовались лабораторные маркеры воспаления (к 3 мес. индекс активности болезни JADAS71 составил 0 баллов и сохранялся таковым через 6 и 9 мес.). За период наблюдения эпизоды ОРИ не зарегистрированы (табл. 48, 49).

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб в дозе 600 мг (300 мг + 300 мг) внутримышечно у ребенка в стадии обострения ревматоидного увеита, ассоциированного с ЮА в условиях проведения комбинированной противоревматической терапии, перенесшего новую коронавирусную инфекцию (по данным ИФА крови с определением титра антител к SARS-CoV-2).

Таблица 48. Лабораторные показатели пациентки И. на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатель	Норма	На момент проведения доконтатной профилактики	После проведения доконтатной профилактики	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.
Гемоглобин, г/л	120-160	124	123	127	121	130
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,5	4,52	4,4	4,25	4,67
Лейкоциты, тыс/мкл	4,5-11,5	6,33	6,12	8,03	5,24	6,23
Тромбоциты, тыс/мкл	150-450	254	276	210	302	293
СОЭ, мм/час	150-580	30	28	23	4	2
СРБ, мг/л	0-5	14,67	14,02	12,42	1,52	2,68
АСТ, Ед/л	0-42	30,21	38,71	18,16	25,67	23,52
АЛТ, Ед/л	0-40	28,67	25,38	13,09	18,03	21,63

Примечание: *СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза*

Таблица 49. Показатели активности юношеского артрита у пациентки П. на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19

Показатели	**Контрольные точки**				
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Утренняя скованность	-	-	-	-	-
Число суставов с активным артритом	0	0	0	0	0
Активный увеит	+	+	-	-	-
Системные проявления	-	-	-	-	-
ВАШ врача, баллы	0	0	0	0	0
ВАШ пациента, баллы	0	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч	30	30	6	2	2
Показатели	**Контрольные точки**				
	На момент проведения доконтактной профилактики COVID-19	**После проведения доконтактной профилактики COVID-19**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
СРБ, мг/л	14,67	14,67	1,08	0,45	0,25
JADAS71, баллы	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**

Примечание: *ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок*

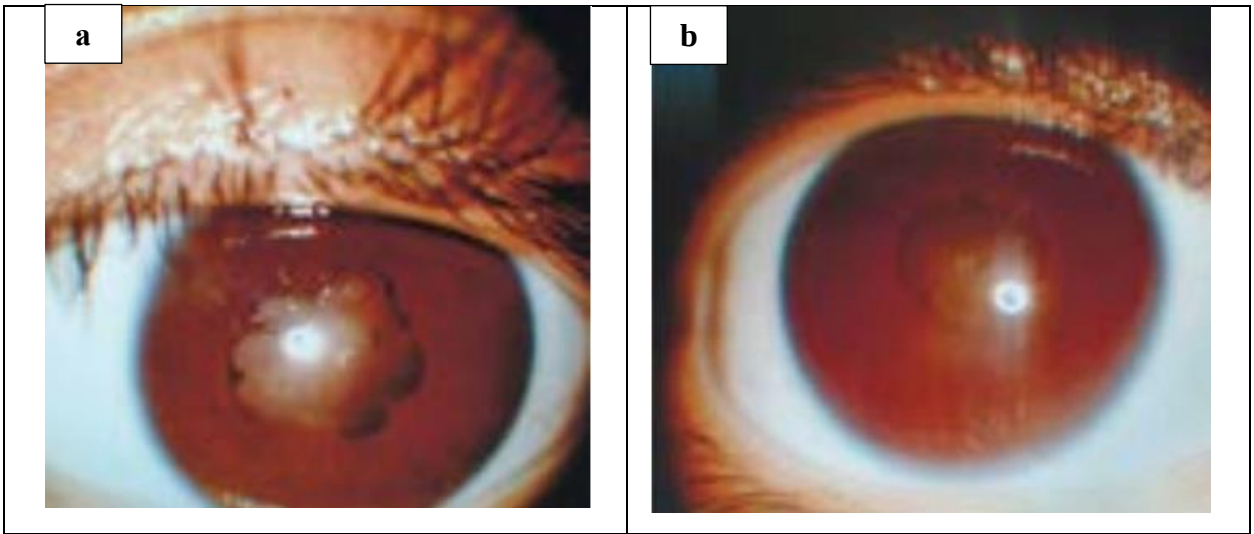


Рис. 17. Биомикроскопия левого глаза пациентки П. в щелевой лампе.
a) январь 2023 года - зрачок расширен неравномерно, в форме цветка, имеются круговые синехии.
b) июль 2023 года - уменьшение неравномерности расширения зрачка и выраженности синехий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представляет собой серьезную угрозу для глобального здравоохранения, особенно для уязвимых групп населения. Дети с ревматическими заболеваниями, многие из которых получают длительную иммуносупрессивную терапию, относятся к категории повышенного риска развития тяжелых форм COVID-19 и его осложнений, а также могут демонстрировать субоптимальный или нестойкий иммунный ответ на вакцинацию [66, 165], что делает особенно актуальным поиск эффективных и безопасных стратегий профилактики COVID-19 для этой категории пациентов. Доконтактная профилактика с использованием моноклональных антител длительного действия, таких как комбинация тиксагевимаба с цилгавимабом, рассматривалась как перспективный подход для защиты лиц, которые не могут адекватно ответить на вакцинацию или имеют к ней противопоказания [7]. Однако исследований, посвященных анализу эффективности, безопасности и влияния доконтактной профилактики на течение ревматического заболевания у детей в доступной литературе мы не встретили, что явилось основанием для проведения настоящего исследования с целью оценить значение пассивной иммунизации двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб), как эффективной и безопасной опции профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпроментированных детей с ревматическими заболеваниями [3].

В исследование включено 300 пациентов. Когорта представлена широким спектром ревматических заболеваний: 197/300 (65,7%) пациентов с различными вариантами ювенильного артрита (ЮА), 103/300 (34,3%) – с системными заболеваниями соединительной ткани (38 – с системной красной волчанкой (СКВ), 10 – с ювенильной склеродермией (ЮСД), 19 – с юношеским дерматомиозитом (ЮДМ), 36 – с различными вариантами системного васкулита (21 – с узелковым полиартериитом, 9 – с

гранулематозом с полиангиитом, 6 – с синдромом дуги аорты (Такаясу)). Длительность наблюдения составила 219,75 пациенто/лет [2].

На момент включения в исследование у 51,3% пациентов зарегистрирована стадия ремиссии, для поддержания которой они нуждались в непрерывном проведении противоревматической терапии, у 48,7% – стадия обострени основного заболевания, и им требовалось назначение/коррекция противоревматической терапии с целью индукции ремиссии.

На первом этапе мы проанализировали структуру противоревматической терапии и частоту развития новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19.

Проведенный анализ показал, что 98% пациентов для индукции/поддержания ремиссии проводилась поликомпонентная иммуносупрессивная терапия: глюкокортикоиды получали 45%, из них более 80% – пероральные, стандартные синтетические иммунодепрессанты – 78%, ГИБП – 54%, таргетные синтентические болезньмодифицирующие противоревматические препараты – 3,7% пациентов. Для индукции /поддержания ремиссии у 91% пациентов с СЗСТ применялись преимущественно различные режимы введения ГК (пероральных и внутривенных мега-доз метилпренизолона), у 96% – стандартные синтетические БМПРП (гидроксихлорохин, метотрексат и микофенолата мофетил). Для индукции/поддержания ремиссии у пациентов с ювенильным артритом применялись преимущественно метотрексат (у 45%), циклоспорин и ГИБП (у 74%): более чем у половины пациентов с ЮА без системных проявлений – ингибиторы ФНО-α, у 77% с системным ЮА – моноклональные антитела к ИЛ-1β, ИЛ-6; также применялись ингибиторы ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы и CD20+В-лимфоцитов) и селективные иммунодепрессанты (блокаторы Янус-киназ); 67% пациентов получали от 2 до 4 противоревматических препаратов – комбинации ГК, синтетических и биологических БМПРП.

Все препараты, применяемые для лечения иммуновоспалительных ревматических болезней оказывают выраженный иммуносупрессивный эффект: глюкокортикоиды подавляют пролиферацию лимфоидной и соединительной ткани, миграцию В-клеток и взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, уменьшают количество Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, тормозят высвобождение лимфокинов и продукцию иммуноглобулинов; угнетают антителообразование, изменяют иммунный ответ организма [44]; микофенолата мофетил – цитостатик, блокирующий пролифирацию Т- и В-лимфоцитов, синтез антител [90]; циклофосфамид подавляет пролиферацию лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе [9]; азатиоприн вызывает гипоплазию лимфоидной ткани, снижение количества Т-лимфоцитов, нарушение синтеза антител [14]; гидроксихлорохин – умеренный иммуносупрессор – подавляет синтез компонентов реакции острой фазы воспаления, угнетает костномозговое кроветворение, вызывает агранулоцитоз, лейкопению, анемию, апластическую анемию и тромбоцитопению [106]; метотрексат – иммунодепрессант [34]; тоцилизумаб – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 – блокирует воспалительную реакцию, синтез белков острой фазы, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, лейкоцитопоэз [20]; ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб – моноклональное антитело к ИЛ-1β, анакинра – рекомбинантная версия антагониста рецептора ИЛ-1 человеческого) – подавляют активацию пролиферации лимфоцитов, блокируют иммунный ответ на патоген, адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, хемотаксис, активность Т- и В-лимфоцитов, фагоцитоз [22? 52]; ингибиторы ФНО-альфа (моноклональные антитела к ФНО-α и растворимый рецептор) подавляют иммуномодулирующее действие цитокина, активацию гранулоцитов, макрофагов, гепатоцитов, продукцию белков острой фазы, синтез других провоспалительных цитокинов, пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, поступление их из костного мозга в кровь и миграцию в очаг воспаления [111]; ритуксимаб –

моноклональные антитела к CD20+В- лимфоцитам – вызывают лизис В-лимфоцитов, их полную деплецию, следовательно, нарушение синтеза антител, лейкопению [121]; белимумаб – моноклональные антитела к стимулятору В-лимфоцитов – подавляют жизнеспособность В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных, и снижают дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины [166]; блокаторы Янус-киназ – блокируют интегрирующую роль цитокинов в процессах активации и пролиферации лимфоцитов, их функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа; лечение тофацитинибом сопровождается снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+ [150].

Таким образом, применение глюкокортикоидов, стандартных и селективных (блокаторов Янус-киназ) иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов, особенно их комбинаций, значительно повышает риск развития инфекционных бактериальных и вирусных осложнений, в том числе COVID-19, у пациентов с ревматическими заболеваниями на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, формирующегося в условиях иммуносупрессивной терапии, подавляющей противовирусную активность врожденного и адаптивного иммуннитета [27].

В нашем исследовании на момент проведения доконтактной профилактики коронавирусную инфекцию перенесли 54% пациентов (частота 18,7/100 пациенто-лет), из них 42% и 58% – до и после дебюта ревматического заболевания, соответственно, в легкой форме 68% и 90%, среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией – 32% и 9%, в тяжелой форме с прогрессирующей дыхательной недостаточностью – 1% заболевших после дебюта ревматического заболевания; с отменой противоревматических препаратов – 49%, обострением основного

заболевания после перенесенной COVID-19 и отмены противоревматических препаратов – одна треть пациентов.

Одной из ключевых задач настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности доконтактной профилактики COVID-19 препаратом моноклональных антител тиксагевимаб+цилгавимаб путем анализа частоты развития и тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

Результаты исследования показали, что в течение 9 месяцев доконтактная профилактика COVID-19 препаратом (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечила стойкий защитный эффект у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов; частота развития COVID-19, подтвержденная ПЦР с определением РНК вируса, достоверно снизилась: новую коронавирусную инфекцию в течение 9 месяцев перенесли всего 6/300 (2%) пациентов (частота 3,2/100 пациенто-лет, p=0,001); 1/6 – в среднетяжелой форме, 5/6 – в бессимтомной/легкой. Иммуносупрессивную терапию отменили у 3/6 пациентов, обострения основного заболевания не зарегистрировано ни у одного пациента.

Необходио отметить, что ни у одного пациента, получавшего ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20+В-лимфоцитам (7%), который вызывает В-клеточную деплецию и снижение синтеза защитных антител, не развилась инфекция, вызванная SARS-CoV-2, что свидетельствует о высоком профиле эффетивности пассивной иммунизации. Наши данные в определенной степени соотносятся с результатами международных исследований, однако, прямые сравнения затруднены вследствие различий в кагортах (все исследования проводились у взрослых с ревматическими заболеваниями) и объеме иммуносупрессивной терапии (в большинстве исследований эффективность пассивной иммунизации изучалась у пациентов, получающих ритуксимаб) [15, 70]. Работ,

посвященных исследованию эффективности тиксагевимаба+цилгавимаба у пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями, в доступной литературе мы не встретили.

Высокая эффективность доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом в комбинации с цилгавимабом показана в наблюдательном когортном одноцентровом проспективном исследовании A. I. Venetsanopoulou и соавт. (2024), в которое включено 37 пациентов в возрасте 53 (IQR 45,5-61,5) лет с ревматическими заболеваниями (24% – с системным склерозом, 16% – с АНЦА-ассоциированным васкулитом, 60% – с другими РЗ), которым проводилась иммуноспрессивная терапия: ритуксимаб применялся у всех пациентов, преднизолон – у 92%, микофенолата мофетил – у 51%, реже примеянлись гидроксихлорохин и метотрексат. 89% пациентов ранее вакцинированы против вируса SARS-CoV-2. Период наблюдения составил 6 месяцев после инъекции тиксагевимаба с цилгавимабом. Подтвержденную новую коронавирусную инфекцию после пассивной иммунизации перенесли 16% пациентов, заболевание характеризовалось нетяжелым течением [161].

Anthony J. Ocon и соавт. (2023) опубликовали результаты одноцентрового когортного исследования эффективности доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб у взрослых пациентов с РЗ, которым в течение предшествующего года проводилась анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. В исследование включено 43 пациента с ревматоидным артритом, АНЦА-ассоциированным и другими системными васкулитами, аутоиммунным миозитом, болезнью Шегрена и СКВ. Средний возраст участников исследования составил 59±15 лет. В сочетании с ритуксимабом пациенты получали пероральные ГК, метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, микофенолата мофетил, авакопан. Новую коронавирусную инфекцию в анамнезе перенесли 6/43 (14%) пациентов. Все участники исследования ранее вакцинированы против вируса SARS-CoV-2. Длительность периода наблюдения после доконтактной

профилактики нейтрализующими моноклональными антителами составила 100±33 дней. За это время подтвержденную новую коронавирусную инфекцию перенесли у 1/43 (2,3%) пациентов с ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб в комбинации с лефлуномидом, трехкратно вакцинированного против COVID-19 в анамнезе. Инфекция протекала в легкой форме, необходимости в специфической терапии и госпитализации не возникло [115].

В исследование Sciascia Savino и соавт. (2023) доконтактная профилактика COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб проводилась 22 пациентам (средний возраст – 58,4±19,6 лет) с поражением почек при СКВ, АНЦА-ассоциированном васкулите, а также с фокально-сегментарном гломерулосклерозом, получавших в течение года ритуксимаб. COVID-19 в анамнезе перенесли 15/22 (68,2%) пациентов. Все участники исследования ранее вакцинированы против новой коронавирусной инфекции. В течение периода наблюдения, который составил 112 ± 23 дней, ни один пациент после пассивной иммунизации тиксагевимабом с цилгавимабом не заболел COVID-19 [135].

По данным Marion Thomas и соавт. (2024), доля пациентов, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию после проведения доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб, составила 20% (23/115 пациентов) и была выше, чем в нашем исследовании. Эффективность доконтактной профилактики оценивалась у 115 взрослых пациентов (Me возраста – 62 (IQR 52; 71) г.) с хроническим артритом или заболеваниями соединительной ткани, которым проводилась терапия ритуксимабом, пероральными ГК и метотрексатом. Период наблюдения составил 128 (IQR 93; 173) дней. У всех заболевших наблюдалось легкое течение коронавирусной инфекции [154].

Таким образом, полученные нами результаты и результаты других авторов свидетельствуют о том, что доконтактная профилактика моноклональными антителами к SARS-CoV-2 тиксагевимаб+цилгавимаб

эффективна и обеспечивает снижение бремени COVID-19 в группах пациентов с иммунодефицитными состояниями, развившимися на фоне терапии иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами.

В проведенном исследовании особое внимание нами уделялось оценке безопасности доконтактной профилактики препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб с точки зрения ее влияния на течение ревматических заболеваний у детей.

Одним из наиболее значимых и уникальных из полученных нами результатов является доказательство на большой когорте пациентов детского возраста, что пассивная иммунизация моноклональными антителами к SARS-CoV-2 безопасна и не провоцирует обострение/повышение активности ревматических заболеваний у детей: через 3, 6 и 9 мес. после пассивной иммунизации против COVID-19 в условиях противоревматической терапии доля пациентов в стадии ремиссии увеличилась с 51% (на момент доконтактной профилактики) до 80%, 87% и 94%; в стадии обострения – уменьшилась с 49% до 20%, 13%, 6%, соответственно (p=0,001, p=0,001, p=0,001); индексы активности ювенильного артрита – JADAS71, юношеского анкилозирующего спондилита – JSpADA, системной красной волчанки – SELENA-SLEDAI, юношеского дерматомиозита – DAS достоверно снизились, ювенильной склеродермии – J4S и системноного васкулита – PVAS – продемонстрировали тенденцию к снижению.

M. F. Zacarin и соавт. (2024) также сообщили о высоком профиле безопасности доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом в комбинации с цилгавимабом на основании отсутствия признаков обострения РЗ у пациентов после проведения пассивной иммунизации. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 82 пациента, средний возраст которых составил 51,92 г., с ревматическими заболеваниями: 30% – с ревматоидным артритом, 21% – системным склерозом, 17% – с АНЦА-ассоциированным вакулитом и системной красной волчанкой, 15% –

с другими РЗ. Доконтактная профилактика COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб проводилась на фоне иммуносупрессивной терапии: 62% пациентов получали ритуксимаб, 11% – другие ГИБП, 80% – стандартные синтетические БМПРП. Однако период наблюдения составил лишь 4 недели [171].

Мы проводили двустронний анализ: влияния пассивной иммунизации моноклональными антителами к SARS-CoV-2 на течение основного заболевания с одной стороны, и объема противоревматической терапии на клиническую эффективность доконтактной профилактики, с другой.

Результаты исследования показали, что объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота развития COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодпрессантов – у 75%, эскалации противоревматической терапии: увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17. ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – в полтора раза.

В нашем исследовании анализировались также нежелательные явления (НЯ), возникающие непосредственно на введение моноклональных антител.

Ни у одного пациента пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

В доступных нам литературных источниках безопасность пассивной иммунизации COVID-19 анализировалась исключительно у взрослой

популяции пациентов с ревматическими заболеваниями, в исследования с участием детей включались преимущественно пациенты с онкологическими и онкогематологическими патологиями.

В многоцентровом наблюдательном исследовании M. Thomas и соавт. (2024) анализировали результаты доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом у 115 пациентов в возрасте 62 (IQR 52-71) лет с РЗ: 46% – с ревматоидным артритом и 54% – с системными заболеваниями соединительной ткани. На момент проведения пассивной иммунизации противоревматическая терапия проводилась преимущественно ритуксимабом (33%), ГК (54%) и метотрексатом (42%). Ни одного нежелательного явления, связанного с введением тиксагевимаба в комбинации с цилгавимабом, не зарегистрировано [149].

Jowita Fraczkiewicz и соавт. (2024) проанализировали результаты доконтактной профилактики/лечения COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом у 78 детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась химиотерапия и CAR-T клеточная терапия, а также перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Только у 2 пациентов (3,85%) зарегистрировано по одному НЯ, связанному с применением препарата тиксагевимаб+ цилгавимаб: у одного пациента – легкая миалгия, у второго – боли в костях через 2 нед. после введения препарата. У некоторых пациентов наблюдались постинъекционные реакции. Все НЯ соответствовали легкой или средней степени интенсивности [68].

В систематическом обзоре Soeroto Arto Yuwono et al. (2023) проанализированы данные 6985 иммунокомпрометированных пациентов старше 18 лет с онкологическими заболеваниями или перенесших трансплантацию органов, включенных в 6 исследований (5 – ретроспективных когортных, 1 – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое) эффективности и безопасности доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом с цилгавимабом. Ни одного

серьезного побочного эффекта, связанного непосредственно с введением тиксагевимаба с цилгавимабом, не зарегистрировано. Сообщается о таких нежелательных реакциях, как головная боль (1,4%), боль в животе (0,9%), рвота и диарея (1,8%) [144].

Ни одного серьезного НЯ пассивной иммунизации тиксагевимабом с цилгавимабом не наблюдалось и у 27 детей с онкогематологическими заболеваниями в исследовании Hijano Diego R. и соавт. (2023) [19]. У 2/27 (7 - 4%) пациентов отмечался высокий риск формирования гематомы в месте инъекции препарата в связи с тромбоцитопенией (тромбоциты<50 тыс/мкл), однако гематома не состоялась. Наиболее частой жалобой у детей после проведения доконтактной профилактики являлась боль в месте инъекции, которая купировалось самостоятельно [78].

Таким образом, результаты нашего исследования, свидетельствуют о том, что доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 тиксагевимаб+цилгавимаб у детей с РЗ обеспечивает снижение частоты развития новой коронавирусной инфекции с преимущественно легким или асимптомным течением, повышение приверженности противоревматической терапии, не сопровождается обострением основного заболевания и нежелательными явлениями немедленного/замедленного типа и может применяться как эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпроментированных детей с ревматическими заболеваниями (юношеским артритом, системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системными васкулитами) вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоидных гормонов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов и их комбинаций).

Хотя эволюция SARS-CoV-2 ограничила клиническое применение комбинации тиксагевимаб+цилгавимаб [55], настоящее исследование

подчеркивает принципиальную возможность использования моноклональных антител для профилактики COVID-19 и других инфекций у детей с ревматическими заболеваниями, важность поиска и изучения эффективных и безопасных методов иммунизации уязвимых групп населения и служит основой для будущих работ в этой области.

ВЫВОДЫ

1. Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями: юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани (системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системными васкулитами) вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов и их комбинаций).

2. Всем пациентам с ревматическими заболеваниями для индукции/поддержания ремиссии проводится поликомпонентная иммуносупрессивная терапия: более чем 90% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани – глюкокортикоидами и синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), более чем 70% с юношеским артритом – метотрексатом, биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+В-лимфоцитов) и селективными иммунодепрессантами (блокаторами Янус-киназ); 67% – комбинацией 2-4 противоревматических препаратов.

3. Дети с ревматическими заболеваниями относятся к группе высокого риска развития COVID-19 на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, формирующегося в условиях иммуносупрессивной терапии, подавляющей противовирусную активность врожденного и адаптивного иммунитета: на момент проведения доконтактной профилактики новую коронавирусную инфекцию перенесли 54% пациентов (частота 18,7/100 пациенто-лет); 42% и 58% – до и после дебюта ревматического заболевания, соответственно, в легкой форме – 68% и 90%, среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией – 32% и 9%, в тяжелой форме с

прогрессирующей дыхательной недостаточностью – 1%; с отменой противоревматических препаратов – 49%, обострением основного заболевания – одна треть пациентов.

4. Доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечивает стойкий защитный эффект у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов; о чем свидетельствует статистически достоверное снижение частоты новой коронавирусной инфекции, подтвержденной ПЦР с определением РНК вируса, в течение 9 месяцев после пассивной иммунизации с 54% (18,7/100 пациенто/лет) до 2% (3,2/100 пациенто-лет), p=0,001 с бессимптомным/легким течением у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания у всех пациентов.

5. Пассивная иммунизация монклональными антителами к SARS-CoV-2 безопасна и не провоцирует обострение/повышение активности ревматических заболеваний у детей: через 9 месяцев после введения тиксагевимаба с цилгавимабом доля пациентов в стадии ремиссии в условиях противоревматической терапии увеличилась с 51% до 94%; в стадии обострения – уменьшилась с 49% до 6% (p=0,001); индексы активности ювенильного артрита (JADAS71), юношеского анкилозирующего спондилита (JSpADA), системной красной волчанки (SELENA-SLEDAI) и юношеского дерматомиозита (DAS) достоверно снизились; ювенильной склеродермии (J4S) и системного васкулита (PVAS) продемонстрировали тенденцию к снижению.

6. Объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота развития COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодепрессантов – у 75%,

увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем в пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – в полтора раза.

7. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится пациентами с ревматическими заболеваниями, не сопровождается аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы (обострение/ремиссия), тяжести и длительности заболевания, а также применяемых противоревматических препаратов и их комбинаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 с целью предотвращения развития тяжелого течения инфекции рекомендована всем детям с ревматическими заболеваниями в фазе ремиссии/обострения до назначения и/или в условиях проведения противоревматической терапии.

2. До проведения доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 всем пациентам с ревматическими заболеваниями рекомендовано проведение ПЦР-исследования с определением РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рта и носоглотки с целью исключения острого течения новой коронавирусной инфекции.

3. Пациентам с ревматическими заболеваниями рекомендовано проведение доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 до назначения анти-В-клеточной терапии.

4. С целью контроля безопасности доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 рекомендовано проведение мониторирования клинических и лабораторных показателей активности заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADE - Antibody-dependent enhancement, антителозависимое усиление инфекции

ANA - Antinuclear antibodies, антинуклеарные антитела

aPL - Antiphospholipid antibodies, антифосфолипидные антитела

CCL - Chemokine ligand, хемокиновый лиганд

CMAS - Childhood Myositis Assessment Scale, шкала оценки миозита у детей

COVerAGE-DB – Глобальная база данных о заболеваемости COVID-19 Института демографических исследований Общества Макса Планка

COVID-19 - Coronavirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года

DAS - Disease activity score

dsDNA - Двуспиральная ДНК

FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за

качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

Ig – Иммуноглобулин

IFN – Interferon, интерферон

IRF3 - Interferon regulatory factor 3, регуляторный фактор интерферона 3

JADAS71 - Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

JSpADA - Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index

J4S - Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score

MBD - Membrane binding domain, мембраносвязывающий домен

MIS-C – Multisystem inflammatory syndrome in children, мультисистемный воспалительный синдром у детей

mRSS - Modified Rodnan Skin Score, модифицированная шкала Роднана по оценке кожи

NF-kB – Nuclear factor kappa B cells, ядерный фактор kB

NLRs - NOD-like receptors, нуклеотидсвязывающие олигомерные рецепторы

PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PRRs - Pattern recognition receptor, паттерн-распознающие рецепторы

PVAS - Paediatric Vasculitis Activity Score

RBD – Receptor-binding domen, рецептор-связывающий домен

RLRs - Retinoic acid-inducible gen RIG1-like receptors, индуцируемые ретиноевой кислотой рецепторы, подобные индуцибельному гену-I

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SELENA-SLEDAI - Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

sPAP - Systolic pulmonary artery pressure, систолическое давление в легочной артерии

TGF-β - Transforming growth factor β, трансформирующий фактор роста β

TLRs - Toll-like receptors, toll-подобные рецепторы

TMPRSS2 - Transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа

VOC – Variants of concern, варианты, вызывающие беспокойство

VOI – Variants of interest, варианты, вызывающие интерес

АД – Артериальное давление

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АНФ – Антинуклеарный фактор

АНЦА – Антитела к цитоплазме нейтрофилов

АПФ-2 – Ангиотензипревращающий фермент 2

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

БВРС, MERS-CoV - Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома

БМПРП – Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ВВИГ - Иммуноглобулин для внутривенного введения

вГФС – Вторичный гемофагоцитарный синдром

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ - Гамма-глутамилтрансфераза

ГИБП - Генно-инженерный биологический препарат

ГК – Глюкокортиокиды

ДСЛСО - Диффузионная способность легких для монооксида углерода

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

ИЛ – Интерлейкин

ИМТ – Индекс массы тела

иФНОα – Ингибитор фактора некроза опухоли альфа

КТ – Компьютерная томография

КФК - Креатинфосфокиназа

ЛДГ - Лактатдегидрогеназа

ЛТБИ – Латентная туберкулезная инфекция

МРТ - Магнитно-резонансная томография

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ОРДС – Острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

РЗ – Ревматическое заболевание

РНК – Рибонуклеиновая кислота

СВ – Системный васкулит

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СПСТ – Системное поражение соединительной ткани

ссБМПРП - Стандартные синтетические базисные болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

СКВ – Системная красная волчанка

СРБ – С-реактивный белок

ТОРС, SARS-CoV - Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

тсБМПРП - Таргетные синтетические базисные болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ФВ – Фракция выброса

ФЖЕЛ - Форсированная жизненная емкость легких

ФНОα – Фактор некроза опухоли альфа

ЧМН – Черепно-мозговые нервы

ЮА – Юношеский артрит

ЮАС – Юношеский анкилозирующий спондилит

ЮДМ – Ювенильный дерматомиозит

ЮСД – Ювенильная склеродермия

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ - Электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И. [и др.]. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // Вестник РАМН. 2021. № 1 (76). С. 51–66.

2. Алексеева Е.И., Кокина М.Ю. [и др.] Безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями // Журнал Педиатрия имени Г.Н.Сперанского. 2024. № 5 (103).

3. Кокина М. Ю. [и др.]. Эффективность и безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями. Предварительные результаты первого в Российской Федерации проспективного наблюдательного когортного исследования // Вопросы практической педиатрии. 2023. № 1 (18). С. 16–26.

4. Кокина М. Ю. [и др.]. Особенности клинических и лабораторных проявлений вторичного гемофагоцитарного синдрома у детей с ревматическими заболеваниями, развившимися после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вопросы практической педиатрии. 2024. № 4 (19). С. 7–16.

5. Насонов Е. Л. [и др.]. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // Научно-практическая ревматология. 2021. № 3 (59). С. 239–254.

6. Пылаева С. К. [и др.]. Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025. № 6 (23). С. 169–176.

7. Роппельт Анна Артуровна [и др.]. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами // Терапевтический архив. 2023. № 1 (95). С. 78–84.

8. Abdelrahman Z., Li M., Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses // Frontiers in Immunology. 2020. (11). С. 552909.

9. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2016. № 4 (78). С. 661–671.

10. Ahmad A., Fawaz M. A. M., Aisha A. A comparative overview of SARS-CoV-2 and its variants of concern // Le Infezioni in Medicina. 2022. № 3 (30). С. 328–343.

11. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations // Clinical Rheumatology. 2021. № 7 (40). С. 2611–2619.

12. Akinosoglou K. [и др.]. Tixagevimab/Cilgavimab in SARS-CoV-2 Prophylaxis and Therapy: A Comprehensive Review of Clinical Experience // Viruses. 2022. № 1 (15). С. 118.

13. Al-Abdallat M. M. [и др.]. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014. № 9 (59). С. 1225–1233.

14. Aliede E. in ‘t Veld [и др.]. Immunosuppression by hydroxychloroquine: mechanistic proof in in vitro experiments but limited systemic activity in a randomized placebo-controlled clinical pharmacology study // Immunologic Research. 2023. № 4 (71). С. 617–627.

15. Aqeel F., Geetha D. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rituximab-treated Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Vasculitis Patients // Kidney International Reports. 2022. № 11 (7). С. 2537–2538.

16. Arora A. COVID-19 confirmed cases and deaths // UNICEF DATA [Электронный ресурс]. URL: https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/ (дата обращения: 02.06.2025).

17. Assiri A. [и др.]. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study // The Lancet. Infectious Diseases. 2013. № 9 (13). С. 752–761.

18. Baggen J. [и др.]. Cellular host factors for SARS-CoV-2 infection // Nature Microbiology. 2021. № 10 (6). С. 1219–1232.

19. Balanescu A.-R. [и др.]. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial // Annals of the Rheumatic Diseases. 2022. № 11 (81). С. 1491–1503.

20. Baracaldo-Santamaría D. [и др.]. Immune-related adverse events of biological immunotherapies used in COVID-19 // Frontiers in Pharmacology. 2022. (13). С. 973246.

21. Barbulescu A. [и др.]. Glucocorticoid exposure and the risk of serious infections in rheumatoid arthritis: a marginal structural model application // Rheumatology (Oxford, England). 2023. № 10 (62). С. 3391–3399.

22. Baskar S., Klein A. L., Zeft A. The Use of IL-1 Receptor Antagonist (Anakinra) in Idiopathic Recurrent Pericarditis: A Narrative Review // Cardiology Research and Practice. 2016. (2016). С. 7840724.

23. Berger J. R. [и др.]. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event // Journal of Neurovirology. 2018. № 3 (24). С. 323–331.

24. Beyer D. K., Forero A. Mechanisms of Antiviral Immune Evasion of SARS-CoV-2 // Journal of Molecular Biology. 2022. № 6 (434). С. 167265.

25. Bhardwaj A. [и др.]. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies // International Reviews of Immunology. 2022. № 2 (41). С. 171–206.

26. Bhatia P. K. [и др.]. Middle East respiratory syndrome: A new global threat // Indian Journal of Anaesthesia. 2016. № 2 (60). С. 85–88.

27. Blumberg E. A. Introduction: Infections in Patients Receiving Immunosuppressive Drugs под ред. P. H. Chandrasekar, Oxford University Press, 2015.С. 0.

28. Bobcakova A. [и др.]. Immune Profile in Patients With COVID-19: Lymphocytes Exhaustion Markers in Relationship to Clinical Outcome // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021. (11). С. 646688.

29. Bode R. K. [и др.]. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence // Arthritis and Rheumatism. 2003. № 1 (49). С. 7–15.

30. Booth C. M. [и др.]. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // JAMA. 2003. № 21 (289). С. 2801–2809.

31. Borczuk A. C., Yantiss R. K. The pathogenesis of coronavirus-19 disease // Journal of Biomedical Science. 2022. № 1 (29). С. 87.

32. Borges do Nascimento I. J. [и др.]. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. 2020. № 4 (9). С. 941.

33. Cedillo J. E. S. Primer on the Rheumatic Diseases // Primer on the Rheumatic Diseases. 2008.

34. Çelik I., Öztürk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19 // Turkish Journal of Medical Sciences. 2021. № SI-1 (51). С. 3284–3300.

35. Chan J. F.-W. [и др.]. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // Emerging Microbes & Infections. 2020. № 1 (9). С. 221–236.

36. Chang Y., Shan X., Ge Y. Macrophage activation syndrome in juvenile dermatomyositis: a case report and a comprehensive review of the literature // Pediatric Rheumatology Online Journal. 2023. № 1 (21). С. 106.

37. Chen Sk [и др.]. Risk of Hospitalized Infection and Initiation of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Propensity Score-Matched Cohort Study // Arthritis care & research. 2020. № 1 (72).

38. Chim S. S. C. [и др.]. Genomic Sequencing of a SARS Coronavirus Isolate That Predated the Metropole Hotel Case Cluster in Hong Kong // Clinical Chemistry. 2004. № 1 (50). С. 231–233.

39. Clarke A., Vyse T. J. Genetics of rheumatic disease // Arthritis Research & Therapy. 2009. № 5 (11). С. 248.

40. Clayton E. [и др.]. Structural Bases of Zoonotic and Zooanthroponotic Transmission of SARS-CoV-2 // Viruses. 2022. № 2 (14). С. 418.

41. Cohen K. W. [и др.]. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells // Cell Reports. Medicine. 2021. № 7 (2). С. 100354.

42. Cohen S. B. [и др.]. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme // Annals of the Rheumatic Diseases. 2021. № 3 (80). С. 304–311.

43. Consolaro A. [и др.]. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // Arthritis and Rheumatism. 2009. № 5 (61). С. 658–666.

44. Coutinho A. E., Chapman K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights // Molecular and Cellular Endocrinology. 2011. № 1 (335). С. 2–13.

45. Cowan J [и др.]. Monoclonal antibodies as COVID-19 prophylaxis therapy in immunocompromised patient populations // International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2023. (134).

46. Cron R. Q. [и др.]. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome // Expert Review of Clinical Immunology. 2015. № 9 (11). С. 1043–1053.

47. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases // Immunity. 2019. № 5 (50). С. 1132–1148.

48. Dan J. M. [и др.]. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection // Science (New York, N.Y.). 2021. № 6529 (371). С. eabf4063.

49. Deane Kd [и др.]. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis // Best practice & research. Clinical rheumatology. 2017. № 1 (31).

50. Demel I. [и др.]. Effectiveness of tixagevimab/cilgavimab in patients with hematological malignancies as a pre-exposure prophylaxis to prevent severe COVID-19: a Czech retrospective multicenter study // Annals of Hematology. 2024. № 3 (103). С. 981–992.

51. Dernoncourt A. [и др.]. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health

Organization pharmacovigilance database // Fundamental & Clinical Pharmacology. 2022. № 1 (36). С. 199–209.

52. Dhimolea E. Canakinumab // mAbs. 2010. № 1 (2). С. 3–13.

53. Diao B. [и др.]. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Frontiers in Immunology. 2020. (11). С. 827.

54. Ding Z. [и др.]. Unveiling the intricacies of COVID-19: Autoimmunity, multi-organ manifestations and the role of autoantibodies // Scandinavian Journal of Immunology. 2024. № 2 (99). С. e13344.

55. Dluzynski D. [и др.]. Dose-dependent impact of tixagevimab-cilgavimab as primary prevention against SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals // Scientific Reports. 2025. № 1 (15). С. 17578.

56. Dolezalova P. [и др.]. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013. № 10 (72). С. 1628–1633.

57. Dong L., Umehara H., Zhong J. Editorial: Rheumatic Diseases and Infection // Frontiers in Medicine. 2022. (9).

58. Dong Y. [и др.]. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // Pediatrics. 2020. № 6 (145). С. e20200702.

59. Enjuanes L. [и др.]. Nature of viruses and pandemics: Coronaviruses // Current Research in Immunology. 2022. (3). С. 151–158.

60. Esakandari H. [и др.]. A comprehensive review of COVID-19 characteristics // Biological Procedures Online. 2020. (22). С. 19.

61. Eyre D. W. [и др.]. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants // The New England Journal of Medicine. 2022. № 8 (386). С. 744–756.

62. Favalli E. G. [и др.]. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! // Autoimmunity Reviews. 2020. № 5 (19). С. 102523.

63. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis // Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.). 2015. (1282). С. 1–23.

64. Feldstein L. R. [и др.]. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // The New England Journal of Medicine. 2020. № 4 (383). С. 334–346.

65. Feldstein L. R. [и др.]. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // The New England Journal of Medicine. 2020. № 4 (383). С. 334–346.

66. Ferri [и др.]. Absent or suboptimal response to booster dose of COVID-19 vaccine in patients with autoimmune systemic diseases // Journal of autoimmunity. 2022. (131).

67. Focosi D., Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment // Viruses. 2022. № 9 (14). С. 1999.

68. Frączkiewicz J. [и др.]. Pre-Exposure Prophylaxis and Treatment with Tixagevimab/Cilgavimab for COVID-19 among Immunocompromised Pediatric Patients // Journal of Clinical Medicine. 2024. № 7 (13). С. 2029.

69. Giacomo Caio [и др.]. Coronaviruses and gastrointestinal symptoms: an old liaison for the new SARS-CoV-2 // Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. 2020. № 4 (13). С. 341–350.

70. Glhoom S. [и др.]. The efficacy of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in prophylaxis and treatment of COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Medical Research. 2024. № 1 (29). С. 27.

71. Gracia-Ramos A. E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis // Cells. 2021. № 12 (10). С. 3592.

72. Grainger R. [и др.]. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations // Nature Reviews. Rheumatology. 2022. № 4 (18). С. 191–204.

73. Gralinski L. E., Menachery V. D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV // Viruses. 2020. № 2 (12). С. 135.

74. Grifoni A. [и др.]. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals // Cell. 2020. № 7 (181). С. 1489-1501.e15.

75. Guiomar A. Methotrexate-Induced Pneumocystis jirovecii Pneumonia in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report // Infectious Diseases.

76. Henderson L. A., Cron R. Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management // Paediatric Drugs. 2020. № 1 (22). С. 29–44.

77. Henry B. M. [и др.]. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2020. № 7 (58). С. 1021–1028.

78. Hijano D. R. [и др.]. SARS-CoV-2 infection in high-risk children following tixagevimab–cilgavimab (Evusheld) pre-exposure prophylaxis: a single-center observational study // Frontiers in Oncology. 2023. (13). С. 1229655.

79. Hileman C. O. [и др.]. New-onset autoimmune disease after COVID-19 // Frontiers in Immunology. 2024. (15). С. 1337406.

80. Hoffmann H.-H., Schneider W. M., Rice C. M. Interferons and viruses: an evolutionary arms race of molecular interactions // Trends in Immunology. 2015. № 3 (36). С. 124–138.

81. Hoffmann M. [и др.]. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // Cell. 2020. № 2 (181). С. 271-280.e8.

82. Huang B. [и др.]. Interferon response and profiling of interferon response genes in peripheral blood of vaccine-naive COVID-19 patients // Frontiers in Immunology. 2023. (14). С. 1315602.

83. Huang C. [и др.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet (London, England). 2020. № 10223 (395). С. 497–506.

84. Isa M, Ramos Mrr, Kamal S Infection Risk in Biological Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs // Cureus. 2025. № 3 (17).

85. Isazadeh A. [и др.]. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2 // Life Sciences. 2023. (329). С. 121940.

86. Islam N. [и др.]. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries // BMJ (Clinical research ed.). 2020. (370). С. m2743.

87. Kotenko S. V., Durbin J. E. Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location // The Journal of Biological Chemistry. 2017. № 18 (292). С. 7295–7303.

88. Krammer F. The role of vaccines in the COVID-19 pandemic: what have we learned? // Seminars in Immunopathology. 2024. № 4–6 (45). С. 451–468.

89. Krasselt M. [и др.]. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions // Rheumatology (Oxford, England). 2022. № SI2 (61). С. SI180–SI188.

90. Krawczyk A., Kravčenia B., Maślanka T. Mycophenolate mofetil: an update on its mechanism of action and effect on lymphoid tissue // Frontiers in Immunology. 2025. (15). С. 1463429.

91. La Torre F. [и др.]. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis // Arthritis and Rheumatism. 2012. № 12 (64). С. 4143–4150.

92. Lam T. T.-Y. [и др.]. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins // Nature. 2020. № 7815 (583). С. 282–285.

93. Lauer S. A. [и др.]. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // Annals of Internal Medicine. 2020. № 9 (172). С. 577–582.

94. Lechien J. R. [и др.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2020. № 8 (277). С. 2251–2261.

95. Lee N. [и др.]. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // The New England Journal of Medicine. 2003. № 20 (348). С. 1986–1994.

96. Lee W. S. [и др.]. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies // Nature Microbiology. 2020. № 10 (5). С. 1185–1191.

97. Leung G. M. [и др.]. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients // Annals of Internal Medicine. 2004. № 9 (141). С. 662–673.

98. Levin Mj [и др.]. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19 // The New England journal of medicine. 2022. № 23 (386).

99. Levy D. E., Marié I. J., Durbin J. E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // Current Opinion in Virology. 2011. № 6 (1). С. 476–486.

100. Liu B. [и др.]. High risk groups for severe COVID-19 in a whole of population cohort in Australia // BMC infectious diseases. 2021. № 1 (21). С. 685.

101. Loo Y.-M. [и др.]. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans // Science Translational Medicine. 2022. № 635 (14). С. eabl8124.

102. Luo X. [и др.]. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping // Journal of Evidence-Based Medicine. 2022. № 3 (15). С. 201–215.

103. Ma X., Vervoort D. Critical care capacity during the COVID-19 pandemic: Global availability of intensive care beds // Journal of Critical Care. 2020. (58). С. 96–97.

104. Madden E. A., Diamond M. S. Host cell-intrinsic innate immune recognition of SARS-CoV-2 // Current Opinion in Virology. 2022. (52). С. 30–38.

105. Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965 // BMJ (Clinical research ed.). 2020. (369). С. m1547.

106. Maltzman J. S., Koretzky G. A. Azathioprine: old drug, new actions // Journal of Clinical Investigation. 2003. № 8 (111). С. 1122–1124.

107. Mandala V. S. [и др.]. Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers // Nature Structural & Molecular Biology. 2020. № 12 (27). С. 1202–1208.

108. Mathew D. [и др.]. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications // Science (New York, N.Y.). 2020. № 6508 (369). С. eabc8511.

109. Mazzoni A. [и др.]. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent // The Journal of Clinical Investigation. 2020. № 9 (130). С. 4694–4703.

110. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // The New England Journal of Medicine. 2011. № 23 (365). С. 2205–2219.

111. Mitoma H. [и др.]. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-α agents - Comparison among therapeutic TNF-α antagonists // Cytokine. 2018. (101). С. 56–63.

112. Nalbandian A. [и др.]. Post-acute COVID-19 syndrome // Nature Medicine. 2021. № 4 (27). С. 601–615.

113. Nobel Y. R. [и др.]. Gastrointestinal Symptoms and Coronavirus Disease 2019: A Case-Control Study From the United States // Gastroenterology. 2020. № 1 (159). С. 373-375.e2.

114. Oboho I. K. [и др.]. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities // The New England Journal of Medicine. 2015. № 9 (372). С. 846–854.

115. Ocon A. J., Mustafa S. S. Real-World Experience of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rheumatologic Patients on Rituximab // Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases. 2023. № 2 (29). С. 109–111.

116. Ohmura S.-I. [и др.]. Factors Associated with Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: A Single-center Retrospective Study // Internal Medicine (Tokyo, Japan). 2022. № 7 (61). С. 997–1006.

117. Okada K. [и др.]. Early lymphopenia as a predictor of COVID-19 outcomes: A multicenter cohort study // Acute Medicine & Surgery. 2025. № 1 (12). С. e70044.

118. Ozen G. [и др.]. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs // ACR open rheumatology. 2019. № 7 (1). С. 424–432.

119. Pawar A. [и др.]. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study // Annals of the Rheumatic Diseases. 2019. № 4 (78). С. 456–464.

120. Peng Y. [и др.]. Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design // The EMBO journal. 2020. № 20 (39). С. e105938.

121. Pierpont T. M., Limper C. B., Richards K. L. Past, Present, and Future of Rituximab—The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy // Frontiers in Oncology. 2018. (8).

122. Qi F. [и др.]. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020. № 1 (526). С. 135–140.

123. Quint J. K. [и др.]. Immunocompromised individuals remain at risk of COVID-19: 2023 results from the observational INFORM study // The Journal of Infection. 2025. № 3 (90). С. 106432.

124. Ramljak D. [и др.]. Early Response of CD8+ T Cells in COVID-19 Patients // Journal of Personalized Medicine. 2021. № 12 (11). С. 1291.

125. Razimoghadam M. [и др.]. Changes in emergency department visits and mortality during the COVID-19 pandemic: a retrospective analysis of 956 hospitals // Archives of Public Health = Archives Belges De Sante Publique. 2024. № 1 (82). С. 5.

126. Reiff D. D. [и др.]. New onset ANCA-associated vasculitis in an adolescent during an acute COVID-19 infection: a case report // BMC pediatrics. 2021. № 1 (21). С. 333.

127. Rempenault C [и др.]. Risk of diverticulitis and gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to rituximab or abatacept // Rheumatology (Oxford, England). 2022. № 3 (61).

128. Riera Romo M., Pérez-Martínez D., Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview // Immunology. 2016. № 2 (148). С. 125–139.

129. Riphagen S. [и др.]. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // Lancet (London, England). 2020. № 10237 (395). С. 1607–1608.

130. Rojas M. [и др.]. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19 // Journal of Autoimmunity. 2023. (139). С. 103070.

131. Ruperto N. [и др.]. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set // Arthritis and Rheumatism. 2005. № 9 (52). С. 2854–2864.

132. Sadeghi Dousari A., Taati Moghadam M., Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease // Infection and Drug Resistance. 2020. (13). С. 2819–2828.

133. Salehi S. [и др.]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients // AJR. American journal of roentgenology. 2020. № 1 (215). С. 87–93.

134. Schiuma G. [и др.]. Innate Immune Response in SARS-CoV-2 Infection // Microorganisms. 2022. № 3 (10). С. 501.

135. Sciascia S. [и др.]. Safety and efficacy of pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in patients with glomerular diseases who received rituximab // Clinical Kidney Journal. 2023. № 9 (16). С. 1465–1468.

136. Sepriano A [и др.]. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. 2023. № 1 (82).

137. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // Cell. 2021. № 4 (184). С. 861–880.

138. Shah S. [и др.]. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment // Rheumatology International. 2020. № 10 (40). С. 1539–1554.

139. Sievers B. L. [и др.]. SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks” // Cellular & Molecular Immunology. 2024. № 2 (21). С. 171–183.

140. Simpson S. [и др.]. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication // Journal of Thoracic Imaging. 2020. № 4 (35). С. 219–227.

141. Singh J. A. [и др.]. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Lancet (London, England). 2015. № 9990 (386). С. 258–265.

142. Siu Y. L. [и др.]. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking,

and release of virus-like particles // Journal of Virology. 2008. № 22 (82). C. 11318–11330.

143. Smit M. [и др.]. Prophylaxis for COVID-19: a systematic review // Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021. № 4 (27). C. 532–537.

144. Soeroto A. Y. [и др.]. Efficacy and safety of tixagevimab-cilgavimab as pre-exposure prophylaxis for COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Reviews in Medical Virology. 2023. № 2 (33). C. e2420.

145. Son K. [и др.]. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms // The European Respiratory Journal. 2023. № 1 (61). C. 2200970.

146. Sparks J. A. [и др.]. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry // Annals of the Rheumatic Diseases. 2021. № 9 (80). C. 1137–1146.

147. Srinivasalu H. [и др.]. Modified Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry // The Journal of Rheumatology. 2023. № 4 (50). C. 532–537.

148. Sterlin D. [и др.]. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 // Science Translational Medicine. 2021. № 577 (13). C. eabd2223.

149. Sun B., Yeh J. Mild and Asymptomatic Covid-19 Infections: Implications for Maternal, Fetal, and Reproductive Health // Frontiers in Reproductive Health. 2020. (2). C. 1.

150. Tanaka Y. [и др.]. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach // Nature Reviews. Rheumatology. 2022. № 3 (18). C. 133–145.

151. Tay M. Z. [и др.]. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nature Reviews. Immunology. 2020. № 6 (20). C. 363–374.

152. Terpos E. [и др.]. Hematological findings and complications of COVID-19 // American Journal of Hematology. 2020. № 7 (95). C. 834–847.

153. Thomas K., Vassilopoulos D. Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Era of Targeted Synthetic Therapies // Mediterranean Journal of Rheumatology. 2020. № Suppl 1 (31). C. 129–136.

154. Thomas M. [и др.]. Prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab is associated with lower COVID-19 incidence and severity in patients with autoimmune diseases // Rheumatology (Oxford, England). 2024. № 6 (63). С. 1632–1638.

155. Tolentino J. E. [и др.]. Recombination as an evolutionary driver of MERS-related coronavirus emergence // The Lancet. Infectious Diseases. 2024. № 9 (24). С. e546.

156. Tsokos G. C. Systemic lupus erythematosus // The New England Journal of Medicine. 2011. № 22 (365). С. 2110–2121.

157. Turner J. S. [и др.]. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans // Nature. 2021. № 7867 (595). С. 421–425.

158. Umar S. [и др.]. Molecular Mechanism of Rheumatic Diseases and Efficacy of Current Therapies // BioMed Research International. 2017. (2017). С. 2401329.

159. Ursini F. [и др.]. Inflammatory rheumatic diseases with onset after SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccination: a report of 267 cases from the COVID-19 and ASD group // RMD open. 2023. № 2 (9). С. e003022.

160. Vabret N. [и др.]. Immunology of COVID-19: Current State of the Science // Immunity. 2020. № 6 (52). С. 910–941.

161. Venetsanopoulou A. I. [и др.]. AB0072 Prophylactic efficacy of tixagevimab-cilgavimab in rituximab-treated patients with autoimmune rheumatic diseases // Annals of the Rheumatic Diseases. 2024. (83). С. 1266.

162. Villadolid J [и др.]. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice // The oncologist. 2010. № 10 (15).

163. Walls A. C. [и др.]. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // Cell. 2020. № 2 (181). С. 281-292.e6.

164. Wang K. [и др.]. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020. № 1 (5). С. 283.

165. Williamson E. J. [и др.]. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // Nature. 2020. № 7821 (584). С. 430–436.

166. Wise L. M., Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents // Frontiers in Medicine. 2020. (7).

167. Woo P. C., Lau S. K., Yuen K. Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections // Current Opinion in Infectious Diseases. 2006. № 5 (19). С. 401–407.

168. Yan R. [и др.]. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science (New York, N.Y.). 2020. № 6485 (367). С. 1444–1448.

169. Yang Y. [и др.]. The characterization of CD8+ T-cell responses in COVID-19 // Emerging Microbes & Infections. 2024. № 1 (13). С. 2287118.

170. Yen A. M.-F. [и др.]. The Preventive Role of mRNA Vaccines in Reducing Death among Moderate Omicron-Infected Patients: A Follow-Up Study // Viruses. 2022. № 12 (14). С. 2622.

171. Zacarin M. F. [и др.]. AB0079 No flare after pre-exposure prophylaxis with monoclonal antibodies against sars-cov-2 in 82 patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: a single center experience // Annals of the Rheumatic Diseases. 2024. (83). С. 1270–1271.

172. Zayet S., Gendrin V., Klopfenstein T. Natural history of COVID-19: back to basics // New Microbes and New Infections. 2020. (38). С. 100815.

173. Zhang Z. [и др.]. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ open. 2017. № 3 (7). С. e012567.

174. Zhou H. [и др.]. A Review of SARS-CoV2: Compared With SARS-CoV and MERS-CoV // Frontiers in Medicine. 2021. (8). С. 628370.

175. Zhou W. [и др.]. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // Journal of Medical Virology. 2021. № 2 (93). С. 924–933.

176. Zhu N. [и др.]. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // The New England Journal of Medicine. 2020. № 8 (382). С. 727–733.

177. Zumla A., Hui D. S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome // Lancet (London, England). 2015. № 9997 (386). С. 995–1007.

178. Rheumatic Diseases: New Progress in Clinical Research and Pathogenesis под ред. M. Koo, MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023.

179. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 May 2023 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-may-2023 (дата обращения: 02.06.2025).

180. Доклад Комитета по обзору ММСП для рассмотрения постоянных рекомендаций по COVID-19 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ru/publications/m/item/report-of-the-review-committee-regarding-standing-recommendations-for-covid-19 (дата обращения: 02.06.2025).

181. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for evusheld™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) [Электронный ресурс]. URL:https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=168dad7e-9b75-4780-8c8c-34e164 de0733 (дата обращения: 05.06.2025).

182. Autoimmune Diseases | New England Journal of Medicine [Электронный ресурс].URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200108023450506?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed (дата обращения: 05.06.2025).