ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Е.А. Белолипецкая[1], И.Б. Беляева[1], В.И. Мазуров[1], С.В. Лапин[2], О.Ю. Ткаченко[2], В.И. Гусева[2], О.В. Инамова[3]

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
[3] Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург

THE EFFECT OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPIDIC SYNDROME

E.A. Belolipetskaya[1], I.B. Belyaeva[1], V.I. Mazurov[1], S.V. Lapin[2], O.Yu. Tkachenko[2], V.I. Guseva[2], O.V. Inamova[3]

[1] FSBEI HE "North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov" of RMH, St. Petersburg
[2] St. Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, St. Petersburg
[3] Clinical Rheumatological Hospital № 25, St. Petersburg

Целью настоящего исследования было изучение влияние различных схем иммуносупрессивной терапии на клинико-иммунологическую активность и динамику антифосфолипидных антител (АФА) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с антифосфолипидным синдромом (АФС). В исследование были включены 52 пациента с активным течением СКВ, разделенных на две группы: в основную группу вошли 26 пациентов с СКВ и наличием АФА, из них 19 больных АФС; в контрольную группу были включены 26 больных СКВ без АФА. Группы были сравнимыми по полу, возрасту, длительности и активности заболевания. В зависимости от варианта терапии, подавляющей активность СКВ, пациенты основной и контрольной групп были разделены на две подгруппы: подгруппа А получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно (в/в) капельно № 3 и циклофосфамидом 1000 мг в/в капельно однократно. Два пациента с СКВ и АФС получали ритуксимаб 1000 мг в/в капельно 2 введения с перерывом в 2 недели. Подгруппа В получала терапию преднизолоном внутрь 1 мг/кг/сут 4 недели. В дальнейшем всем пациентам назначалась комбинированная терапия внутрь: преднизолон 0,5 мг/кг/сут со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Проведена оценка клинической активности СКВ по шкале SELENA SLEDAI, уровня антител к двуспиральной ДНК, компонентов комплемента и АФА через 6 месяцев наблюдения. При активном течении СКВ и СКВ с АФС применение комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, а также ритуксимаба в отличие от назначения пероральных подавляющих доз преднизолона в комбинации с плаквенилом и азатиоприном приводит к значимому снижению клинико-лабораторной активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI и уровня АФА (аФС-Пт, антител к аннексину IgM и анти-β2-ГП-I). Согласно полученным результатам, применение комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, а также ритуксимаба приводит к уменьшению риска тромботических осложнений и улучшению прогноза СКВ.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессивная терапия, антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, антитела к аннексину, ритуксимаб*

The purpose of this study was to evaluate the effect of various immunosuppressive regimens on the clinical and immunological activity and dynamics of antiphospholipid antibodies (AFA) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with antiphospholipid syndrome (AFS). The study included 52 patients with active SLE, divided into two groups: the main group included 26 patients with SLE and AFA, of which 19 patients had APS; 26 patients with SLE without AFA were included in the control group. The groups were comparable by sex, age, duration and activity of the disease. Depending on the variant of therapy suppressing the activity of SLE, the patients of the main and control groups were divided into two subgroups: subgroup A received a combined pulse-therapy with methylprednisolone 1000 mg intravenously (IV) thrice and cyclophosphamide 1000 mg IV given as a single dose. Two patients with SLE and APS received rituximab 1000 mg IV 2 injections within 2 weeks of each other. Subgroup B received prednisolone per os at a dose of 1 mg/kg/day for 4 weeks. Subsequently, all patients were prescribed to receive combined therapy per os: prednisolone 0.5 mg/kg/day with a dose reduction of up to 0.2 mg/kg/day, plaquenil 200 mg/day, and azathioprine 100 mg/day. The evaluation of the clinical activity of SLE according to the SELENA SLEDAI scale, the level of antibodies to double-stranded DNA, complement components and AFA was carried out after 6 months of follow up. In case of the active course of SLE and SLE with AFS, the use of combined pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, as well as rituximab, in contrast to the administration of oral suppressive doses of prednisolone in combination with plaquenil and azathioprine, leads to a significant decrease in the clinical and laboratory activity of the disease according to the SELENA SLEDAI scale, and decrease in AFA (aPS-Pt, anti-annexin IgM, and anti-β2-GP-I) levels. According to the results obtained, the use of combined pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide as well as rituximab leads to a reduction in the risk of thrombotic complications and an improvement in the prognosis of SLE.

Key words: *systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, immunosuppressive therapy, antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex, antibodies to annexin, rituximab*

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся иммуновоспалительным повреждением различных тканей и внутренних органов. У 50% больных СКВ с наличием антифосфолипидных антител (АФА) развивается вторичный антифосфолипидный синдром (АФС) [1, 2]. АФС – это симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы и/или акушерскую патологию (чаще привычное невынашивание беременности) и связан с синтезом АФА: волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипиновых антител (аКЛ) и антител к β_2-гликопротеиду I (анти-β_2-ГП-I) [1]. Частота обнаружения АФА у больных СКВ колеблется от 12 до 44% для ВА и от 10 до 19% для анти-β_2-ГП-I. В 2003 г. был описан серонегативный вариант АФС, при котором в крови не определяются диагностически значимые титры «классических» антител, но могут присутствовать антитела к протромбину, аннексину V, фосфатидилэтаноамину, фосфатидилсерин/протромбиновому комплексу (аФС-ПТ) и к отрицательно заряженным фосфолипидам [3]. Роль этих антител в клинических проявлениях АФС до конца не определена. АФС может быть первичным или развиваться на фоне другого заболевания, чаще всего СКВ.

В терапии СКВ основная роль отводится препаратам с иммуносупрессивными свойствами: глюкокортикоидам (ГКС), цитостатикам (циклофосфамид [ЦФ], азатиоприн [АЗ], метотрексат [МТ], микофенолатомофетил [ММ]), аминохинолиновым средствам (хлорохин, гидроксихлорохин [ГХ]). ГКС короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон) являются наиболее эффективным средством для лечения СКВ. При высокой активности СКВ для достижения быстрого контроля за проявлениями заболевания возможно использование пульс-терапии (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно последовательно три инъекции, а затем ежемесячно) [4, 5].

Цитотоксические препараты используются в комплексных схемах терапии совместно с ГКС, что позволяет ускорить достижение ремиссии и снизить поддерживающую дозу ГКС. ЦФ (Эндоксан) – препарат выбора для индукции ремиссии при волчаночном нефрите и тяжелом поражении центральной нервной системы. ЦФ используется совместно с ГКС в схеме комбинированной пульс-терапии и назначается по 1000 мг в/в капельно однократно в первый день [5]. АЗ (50–150 мг/сут) используется для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии люпус-нефрита, лечения аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, при поражениях кожи, генерализованной СКВ. ММ (1000–3000 мг/сут) применяется в терапии люпус-нефрита. МТ (15–30 мг/нед) является препаратом выбора при волчаночном артрите и поражениях кожи. Назначение ГХ (200–400 мг/сут) снижает риск тромбообразования, способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов у больных СКВ и АФА [4]. Роль иммуносупрессивной терапии больных СКВ с АФС в динамике АФА до сих пор не определена [5, 6].

Перспективы лечения больных СКВ с АФС связаны с использованием генно-инженерных биологических препаратов. Ритуксимаб (РТ) является химерным моноклональным антителом против антигена CD20, экспрессируемого на В-лимфоцитах и вводится по стандартной схеме, включающей две внутривенные инфузии по 500–100 мг с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев. Описаны данные о снижении уровня АФА на фоне терапии РТ у больных СКВ. Напротив, в исследовании D. Erkan и соавт. не обнаружено изменения в уровне АФА на фоне лечения РТ у больных СКВ и АФС [7, 8]. Несмотря на доказанную эффективность РТ в лечении СКВ, опыт его применения при СКВ с АФС весьма скромен и требует дальнейшего накопления.

В комплексном лечении СКВ с целью профилактики тромбозов у пациентов с АФС назначаются антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол). При эпизодах тромбоза показаны антикоагулянты прямого действия (гепарин натрия с индивидуальным подбором дозы под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, низкомолекулярный гепарин) с дальнейшим переводом на непрямые антикоагулянты – варфарин с контролем дозы по уровню международного нормализованного отношения [4].

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии единой точки зрения о ведении больных СКВ с АФС.

Настоящее исследование было проведено с целью оценить влияние различных схем иммуносупрессивной терапии, включая применение РТ в варианте блокаторов пролиферации зрелых В-лимфоцитов, на клинико-иммунологическую активность и динамику АФА у больных СКВ с наличием и отсутствием АФС.

Материал и методы

В исследование были включены 52 больных СКВ, проходивших лечение в СПб. ГБУЗ КРБ № 25, из них 49 (94%) женщин и 3 (6%) мужчин. Средний возраст составил 45 лет, средняя продолжительность заболевания – 12 лет. Медиана активности СКВ по шкале SELENA SLEDAI была высокой и составила 12,2. Пациенты были распределены на две группы: основную группу составили 26 больных СКВ и с наличием АФА, из них 19 (70%) пациентов с СКВ и АФС и 7 (30%) больных СКВ без АФС. В контрольную группу вошли 26 пациентов с СКВ без АФА. Группы были сравнимыми по полу, возрасту, длительности и активности заболевания. В зависимости от проводимой иммуносупрессивной терапии пациенты основной и контрольной групп были распределены на две подгруппы: подгруппа А (в основной и контрольной группах по 7 больных) на первом этапе получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 и ЦФ 1000 мг в/в капельно однократно. Два пациента с СКВ и АФС основной группы получили РМ – 1000 мг в/в капельно два введения с перерывом в 2 недели. В последующем всем пациентам подгруппы А назначался преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/сут с

постепенным снижением до 0,2 мг/сут, плаквенил – 200 мг/сут и АЗ – 100 мг/сут. Подгруппа В (в основной группе 17 больных, в контрольной – 19) исходно получала комбинированную терапию внутрь: преднизолон – 1 мг/кг/сут на протяжении 4 недель со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, плаквенил – 200 мг/сут и АЗ – 100 мг/сут. Все пациенты с АФС (n=19) дополнительно получали дезагрегантную терапию в виде ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут.

Длительность наблюдения составила 6 месяцев. В динамике оценивалась активность СКВ по шкале SELENA SLEDAI. Методом иммунофлуоресценции определен уровень антител к двуспиральной ДНК, уровень компонентов комплемента С3 и С4 оценивался методом простой радиальной иммунодиффузии. Методом иммуноферментного анализа проведено определение уровня АФА: аКЛ IgG и IgM, анти-β_2-ГП-IIgGAM, волчаночного антикоагулянта, аФС-ПТ и антител к аннексину V IgG/IgM. Анализ результатов исследования проведен с помощью программы STATISTICA 6.0, использованы методы непараметрической статистики (критерий U-теста Манна–Уитни). Уровень значимости принят за 0,05.

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев терапии в основной и контрольной группах показатели клинической активности СКВ по шкале SELENA SLEDA достоверно снизились по сравнению с исходными значениями и свидетельствовали о низкой активности болезни (*табл. 1*). В основной группе медиана активности СКВ по SLEDAI оказалась выше, чем в группе контроля (5,0 и 4,0 балла соответственно), однако статистических различий по этому показателю выявить не удалось. Отмечены достоверно более низкие значения показателей С4- и С3-компонентов комплемента у больных СКВ и АФА по сравнению с группой СКВ без АФА (p<0,05). Напротив, уровни АФА (аКЛIgG и М, анти-β_2-ГП-I и аФС-ПТ) оказались достоверно выше в основной группе, чем в группе контроля (p<0,05), хотя и не выходили за референсные значения нормы. Полученные изменения свидетельствовали о сохранившейся иммунологической активности больных СКВ и АФА после проведенного лечения. Важно отметить, что через 6 месяцев лечения у больных СКВ с бессимптомным носительством АФА (n=7) по сравнению с больными СКВ и АФС (n=19) были выявлены статистически более низкие показатели клинико-иммунологической активности по SLEDAI (Me=2,0 [1,0; 6,0] и Me=8,0 [5,0; 10,0], p=0,04; уровня аКЛ IgG Me=4,08 [3,31; 10,52] и Me=34,78 [11,00; 62,00] ЕД/мл, p=0,0004, и уровня анти-β_2-ГП-I (Me=27,80 [12,00; 200,00] и Me=124,00 [41,00; 200,00] ЕД/мл, p=0,025 соответственно). Следовательно, у больных СКВ с АФС по сравнению с таковыми СКВ и носительством АФА отмечается более активное течение болезни, несмотря на проведенное лечение. Этот факт свидетельствует об обоснованности применения агрессивной иммуносупрессивной терапии пациентов с активным течением СКВ и АФС.

Сравнительная оценка клинико-иммунологических показателей у больных СКВ и СКВ с АФА в зависимости от проводимого лечения позволила установить, что через 6 месяцев терапии пациентов, исходно получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и ЦФ, по сравнению с больными, получавшими терапию внутрь, показатели клинической активности по шкале SELENA SLEDA оказались ниже, хотя достоверных различий по этому показателю в изучаемых группах получено не было. Важно отметить, что к концу наблюдения у больных СКВ с АФА, получавших пульс-терапию, уровень аФС-ПТ и антител к аннексину V IgM оказался достоверно ниже, чем у больных этой группы, получавших комби-

Таблица 1. **Показатели клинической и иммунологической активности СКВ у больных основной и контрольной групп через 6 месяцев терапии**

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n=26	Контрольная группа, n=26	Референсные значения показателей
	медиана [интервальный размах]		
Активность СКВ по SLEDAI, баллы	5,0; [2,0; 10]	4,0; [4,0; 10,0]	0 баллов – нет активности, 1–5 баллов – низкая степень активности; 6–10 баллов – средняя степень активности; 11–19 баллов – высокая степень активности; >20 баллов – очень высокая степень активности
Антитела к 2 спДНК, ЕД/мл	14,18; [1,00; 44,56]	21,3; [0,8; 71,0]	<25 – антител нет; 25–50 – низкая концентрация; >50 – высокая концентрация
С3-компонент комплемента, г/л	*0,85; [0,60; 1,06]	1,00; [0,87; 1,13]	0,75–1,65
С4-компонент комплемента, г/л	*0,12; [0,05; 0,17]	0,23; [0,17; 0,38]	0,13–0,54
Антитела к кардиолипину Ig G, ЕД/мл	*18,86; [7,94; 41,23]	2,16; [1,49; 3,34]	<12 – антител нет; 12–40 – низкая концентрация; >40 – высокая концентрация антител
Антитела к кардиолипину Ig M, ЕД/мл	*15,0; [6,45; 36,0]	1,85; [1,07; 2,86]	
Антитела к β_2-гликопротеину-1 IgGAM, ЕД/мл	*113,32; [36; 200]	4,45; [2,31; 9,69]	<20 – антитела не обнаружены
аФС-ПТ, ЕД/мл	*6,43; [3,16; 14,0]	3,60; [2,28; 5,08]	<16 – антител нет; 1–24 – низкая концентрация; >24 – высокая концентрация антител
Антитела к аннексину V IgG, Ед/мл	0,82; [0,32; 1,16]	0,69; [0,56; 1,02]	<5 – антител нет; 5–8 – низкая концентрация; >5 – высокая концентрация
Антитела к аннексину V IgM, ЕД/мл	0,95; [0,64; 2,47]	0,73; [0,52; 0,93]	

* p<0,05 – достоверное различие показателей с группой контроля.

Таблица 2. **Сравнительные показатели клинико-иммунологической активности у больных СКВ и СКВ с АФА, получавших пульс-терапию ГКС и ЦФ или комбинированную терапию внутрь через 6 месяцев наблюдения**

Показатель, единицы измерения	Основная группа, n=26		Контрольная группа, n=26	
	терапия внутрь, n=17	пульс-терапия, n=7	терапия внутрь, n=19	пульс-терапия, n=7
	медиана [интерквартильный размах]			
Активность СКВ по SLEDAI, баллы	6,0; [2,0; 11,0]	4,0; [6,0; 8,0]	7,0; [2,0; 10,0]	5,0; [4,0; 10,0]
Антитела к 2 спДНК, ЕД/мл	12,09; [0,57; 37,0]	17,00; [4,20; 283,00]	22,67; [10,0; 71,0]	0,35; [0,03; 145,0]
С3-компонент комплемента, г/л	0,89; [0,71; 1,04]	0,60; [0,00; 1,15]	0,98; [0,86; 1,12]	1,11; [0,92; 1,55]
С4-компонент комплемента, г/л	0,14; [0,05; 0,17]	0,09; [0,06; 0,17]	0,22; [0,17; 0,38]	0,30; [0,20; 0,90]
Антитела к кардиолипину IgG, ЕД/мл	18,00; [4,12; 41,00]	34,78; [18,48; 62,00]	2,45; [1,19; 3,34]	1,88; [1,50; 3,93]
Антитела к кардиолипину IgM, ЕД/мл	12,00; [5,91; 15,15]	34,23; [13,00; 68,00]	1,68; [0,70; 2,86]	1,96; [1,34; 3,19]
Антитела к β2-гликопротеину-1 IgGAM, ЕДмл	85,00; [33,54; 156,00]	148,00; [67,00; 200,00]	*5,57; [2,78; 12,0]	2,49; [0,08; 3,69]
аФС-ПТ, ЕД/мл	*10,00; [5,52; 15,26]	3,16; [0,00; 5,73]	3,3; [2,25; 5,08]	3,73; [2,32; 8,00]
Антитела к аннексину V IgG, ЕД/мл	0,84; [0,38; 1,42]	0,76; [0,00; 1,07]	0,70; [0,60; 1,04]	0,57; [0,28; 0,83]
Антитела к аннексину V IgM, ЕД/мл	*1,19; [0,76; 5,86]	0,73; [0,00; 0,86]	0,74; [0,44; 0,93]	0,68; [0,52; 1,18]

* $p<0,05$ – достоверное различие с показателями в группе больных, получавших пульс-терапию ГКС и ЦФ.

нированную терапию внутрь (p=0,01 и 0,02 соответственно) (*табл. 2*). Полученные данные позволили установить, что применение высокодозных схем комбинированной пульс-терапии эффективно снижает антителопродукцию у больных СКВ с АФА, следовательно, приводит к уменьшению риска тромботических осложнений и улучшению прогноза данного заболевания. Та же тенденция наблюдалась у больных контрольной группы. У пациентов с СКВ без АФА, исходно получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и ЦФ, по сравнению с больными, получавшими терапию внутрь, уровень анти-β_2-ГП-I через 6 месяцев лечения оказался достоверно ниже (2,49; [0,08; 3,69] и 5,57; [2,78; 12,0] ЕД/мл соответственно, $p<0,05$), (*табл. 2*).

Пульс-терапия ГКС и ЦФ по сравнению с иммуносупрессивной терапией внутрь у больных СКВ с АФС через 6 месяцев наблюдения способствовала более значимому снижению активности СКВ по шкале SLEDAI, антител к кардиолипину IgM, IgG, аннексину V IgM и аФС-ПТ ($p<0,05$ соответственно). Интересно отметить, что у двух больных СКВ с АФС, получавших ритуксимаб, после двух инфузий показатели активности СКВ по шкале SLEDAI снизились более чем в 3 раза

(с 14,2 до 4,6 и с 12,8 до 4,1 балла), уровень аФС-ПТ снизился почти в 5 раз (с 4,97 до 0,00 и с 5,01 до 0,00 ЕД/мл), а уровень антител к аннексину V IgM – более чем в 10 раз (с 1,12 до 0,00 и с 0,97 до 0,00 ЕД/мл). Можно полагать, что применение ритуксимаба больными СКВ с АФС является эффективным методом иммуносупрессивной терапии, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения на большем количестве наблюдений.

Выводы

1. У больных СКВ с АФС по сравнению с больными СКВ без АФС и СКВ с бессимптомным носительством АФА наблюдаются более значимая клиническая активность по шкале SLEDAI и высокий уровень аКЛ IgG и анти-β_2-ГП-I.
2. При активном течении СКВ с АФС применение интенсивных схем иммуносупрессивной терапии, включающих комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и ЦФ, способствует существенному снижению клинической активности по шкале SLEDAI и уровня АФА (аФС-ПТ, антител к аннексинуIgM, анти-β_2-ГП-I), что приводит к уменьшению риска тромботических осложнений и улучшению прогноза данного заболевания.
3. У двух больных СКВ с АФС, получивших две инфузии ритуксимаба, через 6 месяцев наблюдения показатели активности СКВ по шкале SLEDAI снизились более чем в 3 раза, уровень аФС-ПТ – в 5 раз, а уровень антител к аннексину V IgM – более чем в 10 раз. Полученные данные о высокой эффективности ритуксимаба для больных СКВ с АФС требуют дальнейшего подтверждения на большем количестве наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gómez-Puerta J.A., Cervera R.Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J. Autoimmunity. 2014;48–9:20–5.*
2. *Biggioggero M., Meroni P.L.The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmun. Rev. 2010;9(5):A299–304.*
3. *Sciascia S., Murru V., Sanna G. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. J. Thrombosis Haemostasis. 2012;10(12):2512–18.*
4. *Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Autoimmun. Rev. 2014;13(6):685–96.*
5. *Мазуров В.И. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова. М., 2017. 528 с.*
6. *Cervera R., Rodríguez-Pintó I., Colafrancesco S., et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmun. Rev. 2014;13(7):699–707.*
7. *Sciascia S., Khashamata M.A., D'Cruz D.P. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. Curr. Opin. Rheumatol. 2014;26(3):269–75.*
8. *Erkan D., Vega J., Ramónetal G. A pilot open-label phase II Trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 2013;65(2): 464–71.*

Поступила / Received: 14.08.2017
Принята в печать / Accepted: 11.09.2017

Автор для связи: И.Б. Беляева – д.м.н., проф. кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: belib@mail.ru

Corresponding author: I.B. Belyaeva – MD, Prof. at the Department of Therapy and Rheumatology n.a. E.E. Eyhvald FSBEI HE NWSMU n.a. I.I. Mechnikov of RMH, St. Petersburg; e-mail: belib@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Белолипецкая Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Гусева В.И., Инамова О.В. Влияние иммуносупрессивной терапии на клинико-иммунологическую активность больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Фарматека. 2017;Остеопороз/Ревматология:46–50.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Belolipetskaya E.A., Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Guseva V.I., Inamova O.V. The effect of immunosuppressive therapy on clinical and immunological activity in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipidic syndrome. Farmateka. 2017;Osteoporoz/Revmatologiya:46–50. (in Russian)

© Коллектив авторов, 2017

ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

www.bionika-media.ru

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, с 2015 года официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор А.И. Мартынов.

Каждый номер журнала является тематическим и посвящен определенной медицинской специализации (кардиология, неврология, гастроэнтерология, ревматология, эндокринология и т.д.).

В журнале «Терапия» публикуются оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции, клинические разборы, рецензии на вновь вышедшую специализированную литературу.

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2018 год с приложением:

Первое полугодие (4 номера)	**1016 руб. 40 коп.**
Годовая подписка (8 номеров)	**1848 руб. 00 коп.**

Оформить подписку вы можете на портале **www.bionika-media.ru**
или обратившись по телефону **8 (495) 332-02-63**
и по **e-mail: subscription@bionika-media.ru**
Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2017 год можно в любом почтовом отделении
по каталогу «Газеты и журналы» Агентства Роспечать
80346 (полугодовая)

16+ Реклама

bionika media