

А.В. Торгашина, С.К. Соловьев, Е.Н. Александрова, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Л. Насонов
 Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

Контакты: Анна Васильевна Торгашина torgashina@gmail.com

Цель. Оценить влияние терапии ритуксимабом (РТМ) на клинические, морфологические и иммунологические показатели активности волчаночного нефрита (ВН).

Материал и методы. В исследование включено 19 больных ВН (III и IV тип ВН по ВОЗ) с длительностью болезни 6—133 мес. Средний возраст составил 28,6 года (18—63 года). РТМ назначался в дозе 500 мг еженедельно в течение 4 нед или дважды по 1000 мг с интервалом 2 нед. Полный курс терапии РТМ получили 14 больных. В 5 случаях курс терапии не был завершен в связи с плохой переносимостью или гибелью больного. Повторные биопсии почки были проведены у 8 больных через 6—12 мес от начала лечения.

Результаты. Частичная ремиссия ВН на разных сроках наблюдения была получена у 13 больных. Через год после курса РТМ полная ремиссия отмечалась у 7 больных. Случаев обострения ВН у больных, достигших ремиссии, не зафиксировано. Снижение активности по SLEDAI 2K наблюдалось уже через 1 мес после терапии — с $20,4 \pm 7,3$ до $14,3 \pm 6,5$ ($p < 0,05$). Достоверное снижение титров антител к dsДНК и нормализация C3 и C4 определялось к 3—6—12-му месяцам. В целом терапия РТМ оказалась эффективной у 13 из 19 больных (68%). При повторном морфологическом исследовании биоптата почки во всех случаях выявлено значительное уменьшение индекса морфологической активности в среднем с 8 (6—9) до 3 (1—4), $p = 0,027$. Трансформация типа ВН в более благоприятный выявлена в 5 случаях. Терапия РТМ оказалась неэффективной у 6 больных с выраженной почечной недостаточностью. Серьезных побочных реакций и осложнений после применения РТМ не наблюдалось.

Выводы. Применение терапии РТМ в большинстве случаев приводит к снижению клинической, лабораторной и морфологической активности ВН при условии сохранности азотовыделительной функции почек на момент начала терапии.

Ключевые слова: волчаночный нефрит, ритуксимаб

USE OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

A.V. Torgashina, S.K. Solovyev, E.N. Aleksandrova, S.G. Radenska-Lopovok, E.L. Nasonov
 Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina torgashina@gmail.com

Objective: To evaluate the impact of rituximab (RTM) therapy on the clinical, morphological, and immunological parameters of lupus nephritis (LN) activity.

Subjects and methods. The study included 19 patients with types III and IV LN (WHO classification) with its 6—133-month history. Their mean age was 28,6 years (18—63 years). RTM was given in a dose of 500 mg weekly for 4 weeks or 1000 mg twice at an interval of 2 weeks. Fourteen patients received a complete course of RTM therapy. Five cases could not complete the course due to poor tolerability or death. Renal rebiopsy was performed in 8 patients 6—12 months after therapy initiation.

Results. Thirteen patients achieved partial remission in different follow-up periods. Complete remission was noted in 7 patients a year after a course of RTM therapy. There were no exacerbations of LN in remission patients. Just a month after therapy was marked by a decline in the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI 2K) from 20.4 ± 7.3 to 14.3 ± 6.5 ($p < 0.05$). A significant anti-dsDNA antibody titer decrease and C3 and C4 normalization were detectable at 3—6—12 months. Overall, RTM therapy proved to be effective in 13 (68%) of the 19 patients. Morphological re-examination of renal biopsy specimens revealed that all cases had a considerable average reduction in morphological activity index from 8 (6—9) to 3 (1—4) ($p = 0.027$). Transformation of LN to its better type was found in 5 cases. RTM therapy turned out to be ineffective in 6 patients with evident renal failure. There were no serious adverse reactions and complications after RTM use.

Conclusion. RPM therapy results in a reduction in the clinical, laboratory, and morphological activity of LN in most cases provided that renal nitrogen-excretory function is preserved at therapy start.

Key words: lupus nephritis, rituximab

Введение

Волчаночный нефрит (ВН) — одно из наиболее тяжелых клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ), отмечающееся более чем у 60% больных. За последнее десятилетие при активном внедрении в терапию ВН подавляющих доз глюкокортикоидов (ГК) и цитотоксических препаратов удалось существенно улучшить выживаемость больных СКВ. В настоящее время убедительно доказано, что быстрое достижение полной ремиссии является важным предиктором благоприятного почечного исхода, в то время как персистирующая активность и/или частые развития обострений ВН ассоциируются с плохим прогнозом [1, 2]. Стандартные схемы терапии циклофосфамидом (ЦФ) зачастую оказываются недостаточно эффективными и не пре-

дотвращают возникновение эпизодов обострения ВН у 35% больных, а у 5—20% в течение 10 лет развивается конечная стадия почечной недостаточности [3]. Кроме того, применение ЦФ в определенной степени ограничено развитием тяжелых побочных эффектов, включая миелосупрессию, геморрагический цистит, развитие недостаточности гонад, оппортунистических инфекций и опухолей [4]. Таким образом, несмотря на определенный прогресс, неконтролируемая, рефрактерная к терапии активность ВН остается одной из основных причин летальных исходов при СКВ. Поэтому актуальной задачей остается поиск новых подходов к терапии ВН, позволяющих снизить риск обострений, вероятность формирования почечной недостаточности при минимальной выраженности побочных эффектов.

Известно, что В-лимфоциты имеют важное значение в патогенезе СКВ [5]. В-лимфоциты не только являются предшественниками клеток, продуцирующих патогенные аутоантитела, они также регулируют функции других иммунокомпетентных клеток, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, секретируют цитокины [6] и являются мощными антигенпрезентирующими клетками [7]. В-лимфоциты при СКВ имеют некоторые особенности: они более чувствительны к стимулирующим эффектам цитокинов и более склонны к поликлональной активации под влиянием различных стимулов [8]. Кроме того, у больных СКВ при взаимодействии Т- и В-клеток посредством ко-стимулирующих молекул генерируется антиапоптотический сигнал, что ведет к увеличению числа аутореактивных В-лимфоцитов, продуцирующих патогенные аутоантитела [9]. Таким образом, В-лимфоциты представляют собой мишень для анти-В-клеточной терапии, проведение которой может существенно повлиять на патогенетические механизмы развития СКВ [10].

Ритуксимаб (РТМ) является первым официально зарегистрированным анти-В-клеточным препаратом, представляющим собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов [11]. Экспрессия CD20 наблюдается на «ранних» и зрелых В-лимфоцитах и отсутствует на стволовых, дендритных и плазматических клетках. Таким образом, применение РТМ мало влияет на синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками и не препятствует последующему восстановлению В-клеточного пула из стволовых клеток [12]. Эффективность препарата при ВН продемонстрирована в ряде пилотных неконтролируемых испытаний [13, 14], но преимущество применения РТМ в сравнении с мофетилом микофенолата (ММФ) не подтверждено в РКИ «LUNAR». Целью настоящего исследования являлась оценка влияния терапии РТМ на клинические, морфологические и иммунологические параметры у больных ВН.

Материал и методы

В исследование включено 19 больных СКВ с поражением почек, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН. Диагноз СКВ устанавливался согласно критериям ACR (не менее 4 критериев) [15]. ВН диагностировался по наличию протеинурии $>0,5$ г/сут, изменению мочевого осадка: эритроцитурии, цилиндрурии — и результатам морфологического исследования почечного биоптата.

Клинические данные больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Средний возраст больных составил 28,6 года (18—63 года). Продолжительность болезни варьировала от 6 до 133 мес. Все больные имели активную стадию заболевания. Основным клиническим проявлением СКВ у всех больных был нефрит. У 7 больных нефрит сопровождался развитием нефротического синдрома, у 6 больных отмечались признаки хронической почечной недостаточности (ХПН) со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин. Период наблюдения после лечения составил год и более у 11 больных, 6—8 мес — у 3 больных.

Терапия до назначения РТМ. Длительный анамнез заболевания и отсутствие эффекта от традиционной иммуносупрессивной терапии ЦФ, азатиоприном, циклоспорином, высокими дозами ГК отмечалось у 15 из 19 больных. У 4 больных наблюдался дебют СКВ (давность от 6 до 9 мес), сопровождавшийся высокой активностью заболевания.

Биопсия почки. Чрескожная биопсия почки была проведена 14 из 19 больных; при морфологическом исследова-

нии выявлены изменения, характерные для III и IV типов ВН по классификации ВОЗ [16]. Повторные биопсии были проведены у 8 больных, период наблюдения которых составил год и более после первой биопсии. Биоптаты почки оценивались с помощью световой микроскопии, проводился подсчет индексов активности (ИА) и хронизации (ИХ) [17].

Инфузии РТМ. У 11 больных инфузии РТМ проводились еженедельно по 500 мг в течение 4 нед или 375 мг/м^2 у ребенка 10 лет, что составило 250 мг РТМ на введение, и у 2 по 1000 мг, всего 2 инфузии с интервалом в 2 нед. В 5 случаях курс терапии не был завершён в связи с плохой переносимостью или гибелью больного. Эти больные получили 1, 2 или 3 инфузии РТМ по 500 мг. Комбинированная терапия РТМ и ЦФ была проведена 8 больным. Циклофосфан вводился после 1-й и 4-й инфузии РТМ в дозе 400—1000 мг. Перед каждой инфузией РТМ всем больным вводился метипред в дозе 250—1000 мг. Все больные продолжали получать ГК *per os*, средняя доза составила 40 мг/сут (15—60 мг) в пересчете на преднизолон.

Методы исследования. Стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось до начала лечения РТМ и через 1, 3, 6 и 12 нед после начала терапии. Уровень антител к дсДНК определялся методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Orgentec, Германия), концентрации компонентов комплемента C3, C4, иммуноглобулинов G, A, M — методом лазерной нефелометрии на анализаторе «BN-ProSpec» (Siemens, Германия). Деpletion В-клеток определялась по количеству CD19⁺ методом проточной флуориметрии («Beckman Coulter FC-500»). Активность заболевания оценивалась по шкале SLEDAI 2K [18], активность нефрита — по SLICC Renal Activity/Response Exercises SLICC RA/RE [19]. При определении активности нефрита каждому клиническому параметру присваивается определенное количество баллов: протеинурия 0,5—1 г/сут (3 балла), протеинурия 1—3 г/сут (5 баллов), протеинурия >3 г/сут (11 баллов), эритроцитурия (3 балла), лейкоцитурия (1 балл). Подсчет индекса осуществлялся суммацией баллов. Эффективность терапии оценивалась по достижению полной или частичной ремиссии. Полная ремиссия нефрита характеризовалась счетом по SLICC RA/RE, равным нулю в различных точках наблюдения после проведения терапии. Частичная ремиссия устанавливалась в случаях, когда счет по SLICC RA/RE снижался, но не достигал нуля [19].

У всех больных перед началом терапии РТМ исключалось наличие инфекции. Проведение терапии было одобрено локальным этическим комитетом НИИР РАМН, всеми больными подписано информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для описания полученных результатов использовались среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD), а также медиана (Ме) и интерквартильный диапазон (ИД). Значимость изменений лабораторных и клинических параметров в ходе лечения оценивалась с помощью критерия Уилкоксона. Если выборки из переменных не подчинялись нормальному закону распределения, использовали непараметрический U-тест по методу Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Терапия после завершения инфузий РТМ. После завершения курса терапии РТМ 5 больным иммуносупрессивная терапия не назначалась, 9 из 19 больных начали прием

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные больных СКВ, получавших РТМ

№	Возраст	Продолжительность СКВ, мес	Предшествующая терапия	Суточная протеинурия, г/сут	Клиренс креатинина, мл/мин	SLEDAI 2K	Другие клинические проявления	Схема терапии РТМ	Поддерживающая терапия	Клинический ответ	Длительность деплещии/длительность периода наблюдения
1	18	9	ГК	0,6	65	18	↑аДНК	РТМ 500 мг, 4 инфузии; метипред по 250 мг, 4 введения	ГК	ЧР 1 мес, ПР 3–42 мес	11 мес/48 мес
2	22	72	ГК/ЦФ	7,5	61	21	Алопеция, ↑аДНК, аRo	РТМ 500 мг, 4 инфузии; ЦФ по 1000 мг после 1-й и 4-й инфузии РТМ; метипред по 500 мг, 6 введений	ММФ	ЧР 3–6 мес, ПР 12–24 мес	6 мес/24 мес
3	21	7	ГК	1,43	82	28	Алопеция, плеврит, артрит, ↓С3, С4, ↑аДНК, аSm	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред по 500 мг, 4 введения	МП+ЦФ по 1000 мг/мес, 12 введений	ЧР 6–32 мес	18 мес/32 мес
4	34	133	ГК/ЦФ/АЗА/ЦсА/ММФ	1,4	97	10	↑аДНК	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред по 250 мг, 4 введения	ГК	ЧР 1–3 мес, ПР 6–27 мес	Деплещия не получена/27 мес
5	40	48	ГК/ЦФ	0,91	72	24	Алопеция, артрит, ↓С3, С4, ↑аДНК, аRo	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; ЦФ по 400 мг после 1-й и 4-й инфузии РТМ; метипред по 250 мг, 6 введений	ГК	ПР 3, 12–27 мес, ЧР 1, 6 мес	11 мес/27 мес
6	35	30	ГК	0,35	49	16	Цитопения, артрит, плеврит, ↓С3, С4, ↑аДНК, аRo, аSm	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; ЦФ по 1000 мг после 3-й и 4-й инфузии РТМ; метипред по 500 мг, 4 введения; метипред по 1000 мг, 2 введения	МП+ЦФ по 1000 мг/мес, 12 введений	ЧР 6–12 мес, ПР 12–24 мес	3 мес/24 мес
7*	49	9	ГК/ЦФ	2,25	33,3	21	Цитопения, плеврит, перикардит	РТМ 500 мг, 3 инфузии; метипред 500 мг, 3 введения	—	Летальный исход	Не получена
8	16	13	ГК/ЦФ	2,2	116	23	↓С3, С4, ↑аДНК	РТМ 500 мг, 4 инфузии; ЦФ по 1000 мг после 1-й и 4-й инфузии РТМ; метипред по 500 мг, 6 введений	ММФ	ЧР 3–12 мес	12 мес/12 мес

№	Возраст	Продолжительность СКВ, мес	Предшествующая терапия	Суточная протеинурия, г/сут	Клиренс креатинина, мл/мин	SLEDAI 2K	Другие клинические проявления	Схема терапии РТМ	Поддерживающая терапия	Клинический ответ	Длительность деплещии/длительность периода наблюдения
9	25	39	ГК/ЦФ	3	63	22	Алоpecia, ↓C3, C4, ↑aДНК	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред 500 мг, 4 введения	ММФ	ЧР 1—12 мес	12 мес/12 мес
10	11	84	ГК/ПЛ	1	42	34	Васкулит, плеврит, ↓C3, C4, ↑aДНК, aSm	РТМ по 250 мг, 4 инфузии; метипред по 250 мг, 4 введения	АЗА	ЧР 3—6 мес, ПР 9—12 мес	9 мес/14 мес
11*	36	48	ГК/ЦФ	1,6	40	16	Панкардит, плеврит, перикардит, ↓C3, C4, ↑aДНК	РТМ по 1000 мг, 2 инфузии; метипред по 1000 мг, 2 введения	АЗА	НЭ 12 мес	НД/12 мес
12	30	32	ГК/ЦФ	1,8	64	24	Церебронатия, ↓C3, C4, ↑aДНК, aRo, aLa	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред 500 мг, 4 введения; ЦФ по 600 мг, 4 введения	АЗА	ЧР 3—6 мес, ПР 12 мес	12 мес/12 мес
13	63	30	ГК/ПЛ	3,6	76	20	Перикардит, ↑aДНК	РТМ 500 мг однократно; метипред 500 мг	АЗА	ЧР 6—12 мес	12 мес/12 мес
14*	27	48	ГК/ЦФ	6	38	32	Альвеолит, васкулит, алоpecia, ↓C3, C4, ↑aДНК	РТМ 500 мг однократно; метипред 500 мг; ЦФ 1000 мг	—	Летальный исход	НД
15	32	36	ГК/ПЛ	5,8	89	8	aRo	РТМ по 1000 мг, 2 инфузии; метипред по 250 мг, 2 введения; ЦФ 1400 мг	ГК	ЧР 1 м, ПР 3—8 мес	8 мес/8 мес
16*	21	6	ГК/ЦФ	5	20	18	Алоpecia	РТМ по 500 мг, 2 инфузии; диализ; плазмаферез	—	Летальный исход	НД
17	31	82	ГК/ЦФ	1,9	102	24	Язвенный стоматит, плеврит, перикардит, ↑aДНК, aSm	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред по 250 мг, 4 введения	ГК	ЧР 3—6 мес	3 мес/6 мес
18*	23	36	ГК/ЦФ/ММФ/ПЛ	1	19	8	aRo	РТМ 500 мг однократно; метипред 250 мг	—	Начат гемодиализ	Не получена

№	Возраст	Продолжительность СКВ, мес	Предшествующая терапия	Суточная протеинурия, г/сут	Клиренс креатинина, мл/мин	SLEDAI 2K	Другие клинические проявления	Схема терапии РТМ	Поддерживающая терапия	Клинический ответ	Длительность деплеции/длительность периода наблюдения
19*	21	36	ГК/ЦФ/АЗА	4	21	24	Васкулит, язвенный стоматит	РТМ по 500 мг, 4 инфузии; метипред по 500 мг, 4 введения; ЦФ 800 мг	—	Летальный исход	НД

Примечания. * — больные с ХПН на момент включения в исследование.

РТМ — ритуксимаб, ГК — глюкокортикостероиды, ЦФ — циклофосфамид, АЗА — азатиоприн, ПЛ — плаквенил, ММФ — мофетил микрофенолата, ЦсА — циклоспорин А, ЧР — частичная ремиссия, ПР — полная ремиссия, НД — нет данных, НЭ — нет эффекта.

различных цитостатических препаратов: ЦФ по 1000 мг/мес — 2 (назначен впервые у одной больной во время курса РТМ у другой сразу после него, ранее цитостатики не получали), азатиоприн — 4 (у 2 больных назначен впервые, 2 больные до курса РТМ получали ЦФ, который был отменен в связи с неэффективностью), ММФ — 3 (все ранее получали ЦФ в высоких дозах, отменен в связи с неэффективностью). До завершения курса терапии умерли 4 больных, 1 больная переведена на гемодиализ и выбыла из наблюдения.

Достижение полной или частичной ремиссии нефрита на разных сроках наблюдения. Частичная ремиссия (ЧР) нефрита была достигнута у 13 из 19 больных в различные сроки после курса РТМ (рис. 1, см. табл. 1), из них у 8 больных удалось достичь полной ремиссии (ПР).

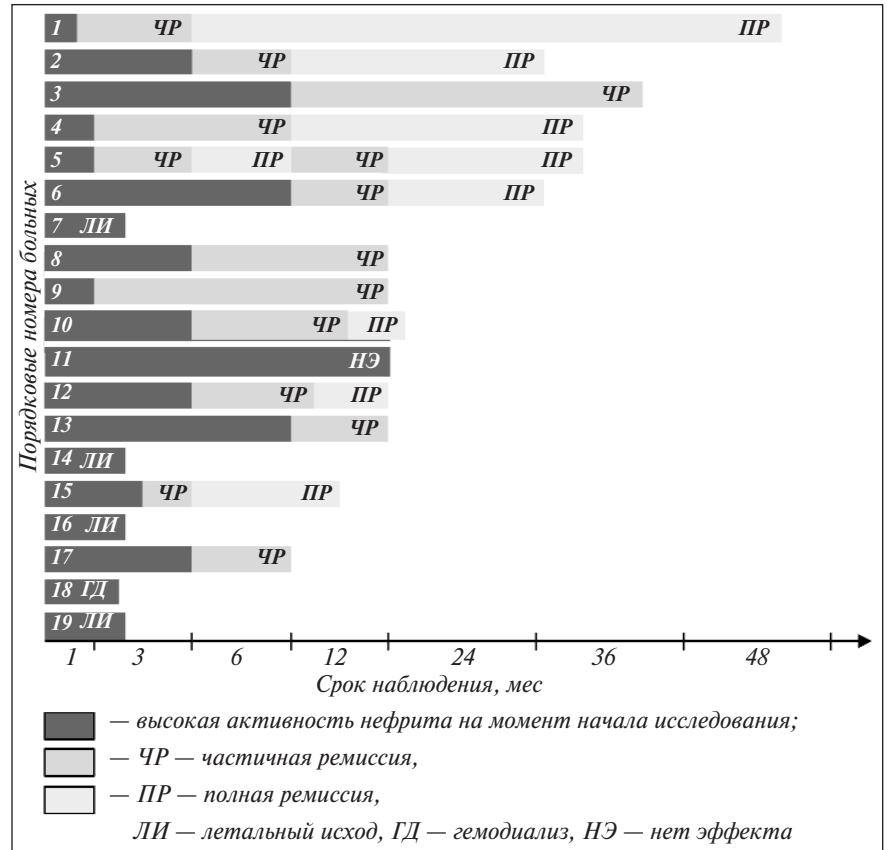


Рис. 1. Результаты наблюдения 19 больных ВН, получавших ритуксимаб

К 3 мес после курса терапии из 19 больных ЧР получена у 6, ПР — у 3 больных (в дальнейшем у одной из них вновь появились минимальные изменения мочевого осадка без увеличения протеинурии), прогрессирование нефрита или отсутствие эффекта от терапии отмечалось у 5 больных, у 1 начал гемодиализ, 4 больных умерли. Через 6 мес после терапии из 14 больных ЧР зафиксирована у 8 больных, ПР — у 5 (у 3 из них получена впервые, у 2 — сохранялась с 3 мес), эффект отсутствовал у 1 больной. Через 12 мес после терапии из 11 больных ЧР отмечена у 4, ПР — у 7 больных (у 2 зафиксирована впервые). Таким образом, частичная ремиссия наступала в среднем через 3 мес (ИД 1—3 мес), а полная — через 6 мес (ИД 3—9 мес).

Динамика индекса активности. Активность по SLEDAI 2K до начала терапии РТМ составила $20,4 \pm 7,3$ балла. К 1 мес от начала терапии средняя активность заболевания по SLEDAI 2K уменьшилась с $20,4 \pm 7,3$ до $14 \pm 6,5$ балла, преимущественно за счет внепочечных симптомов. Такие проявления заболевания, как артриты, эритема, цитопения, быстро купировались на фоне введения РТМ. Средние значения индекса SLICC RA/RE к 1 мес ($9,6 \pm 4,3$) практически не отличались от исходных ($9,5 \pm 3,8$; $p > 0,05$), что также подтверждает отсутствие положительной динамики течения нефрита непосредственно после терапии. Однако уже с 3 мес после начала терапии отмечалось достоверное снижение индексов SLEDAI 2K, SLICC RA/RE и протеинурии ($p < 0,05$), которое продолжалось до 12 мес (рис. 2—4).

Зависимость эффективности РТМ от выраженности нарушения функции почек. До начала терапии снижение СКФ <100 мл/мин имело у 16 из 19 больных. Во время динамического наблюдения повышение СКФ (в среднем на 24%) отмечено у 10 больных.

Отдельно была проведена оценка эффекта лечения у 6 больных с наличием признаков выраженной стадии почечной недостаточности (креатинин >170 мкмоль/л, СКФ <40 мл/мин) на момент включения в исследование. До начала терапии уровень креатинина составлял в среднем 235 мкмоль/л (Me=235; ИД 170–400), СКФ 28,53 мл/мин (Me=27; ИД 20–38). У всех больных в этой группе терапия РТМ была неэффективна. Примечательно, что все 5 случаев летальных исходов, зафиксированных в исследовании, относятся к этой группе больных. У 2 больных ВН был выявлен впервые, у 3 давность ВН превышала 20 мес. Важно, что 2 больные погибли до завершения курса РТМ в результате прогрессирующей почечной недостаточности. Обе получали комбинированную терапию РТМ + ЦФ и гемодиализ. У 1 больной после первой инфузии 500 мг РТМ терапия была прервана и начат гемодиализ из-за нарастания признаков терминальной почечной недостаточности (олигоанурия, азотемия), через 10 мес больная погибла.

Динамика морфологической активности ВН. Перед началом терапии РТМ у 13 из 14 больных выявлен диффузный пролиферативный гломерулонефрит и у 1 больной — очаговый пролиферативный гломерулонефрит; медиана ИА составила в среднем 8 (ИД 7–10), ИХ — 2 (ИД 2–3). После курса терапии 8 больным были проведены повторные биопсии почки. Переход IV класса нефрита в III выявлен у 3 больных и во II — у 1 больной. Переход III класса нефрита в I обнаружен у 1 больной. В 3 случаях при повторной биопсии сохранялся IV класс нефрита (табл. 2). Достоверное снижение ИА выявлено у всех больных после терапии (Me=8; ИД 6–9 и Me=3; ИД 1–4; $p=0,027$). Интересно, что при повторной биопсии повышение ИХ обнаружено только у 2 больных, что не сопровождалось ухудшением функции почек: полная клиническая ремиссия нефрита у одной из них была достигнута только через 12 мес, у другой — через 6 мес и сохраняется до 24 мес.

Клинических признаков обострения нефрита у больных с частичной или полной ремиссией во время динамического наблюдения не отмечено. Однако у одной из больных (№2) через 14 мес после терапии на фоне вос-

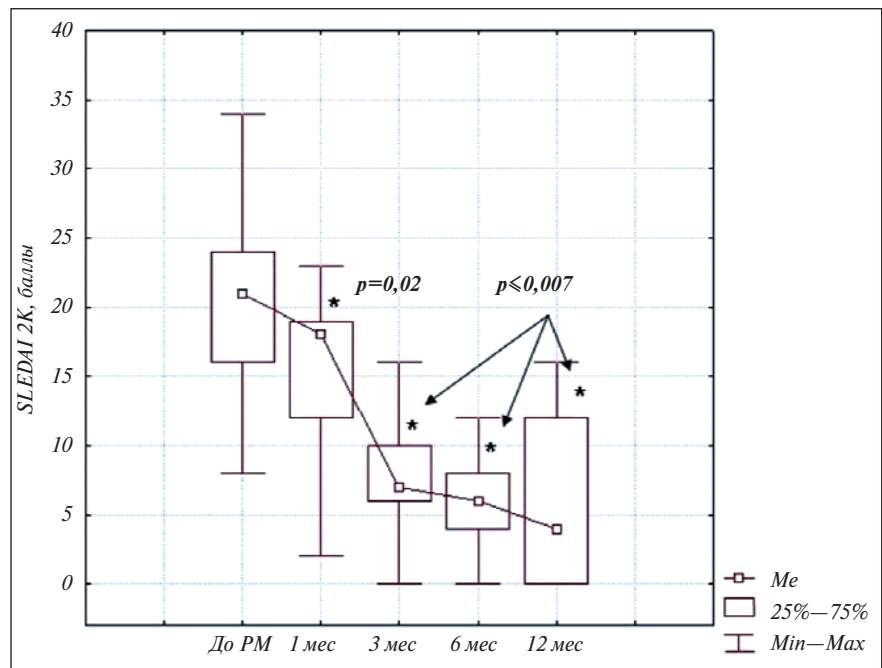


Рис. 2. Динамика SLEDAI 2K на фоне терапии РТМ

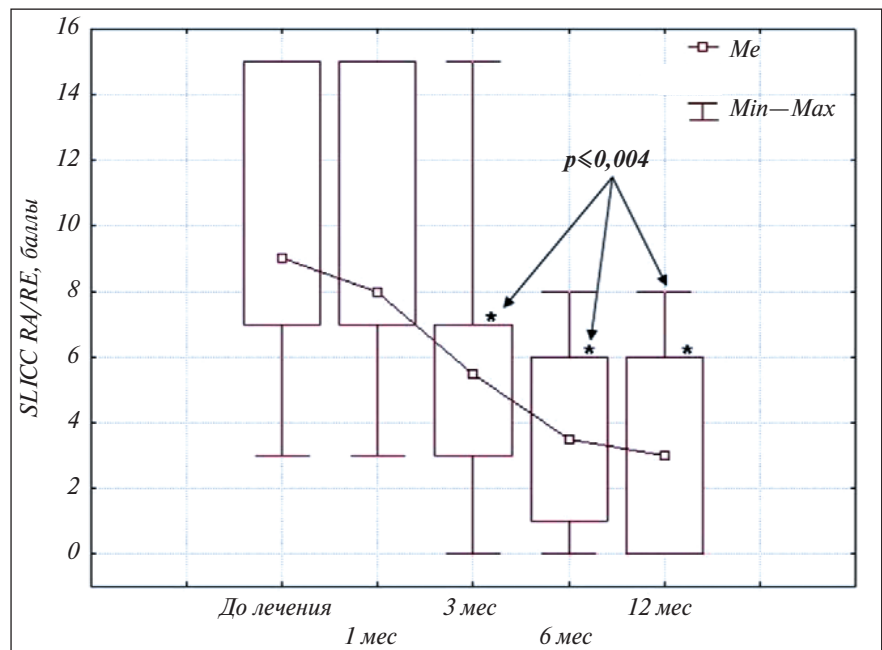


Рис. 3. Активность нефрита в динамике по индексу SLICC RA/RE

становления популяции В-клеток при повторной биопсии выявлено сохранение IV класса нефрита с высоким ИА, равным 8, и более высоким ИХ по сравнению с первоначальным. Данной больной проведен повторный курс РТМ в сочетании с ЦФ. С 6 мес до настоящего момента (24 мес после первого курса терапии) у больной определяется полная клиническая ремиссия нефрита. Повторный курс терапии был проведен больной №10, учитывая появление незначительных изменений в лабораторных показателях мочи, иммунологической активности через год после первого курса, а также нежелательность повышения дозы ГК *per os* в связи с выраженным остеопорозом и развитием платиспондиллии.

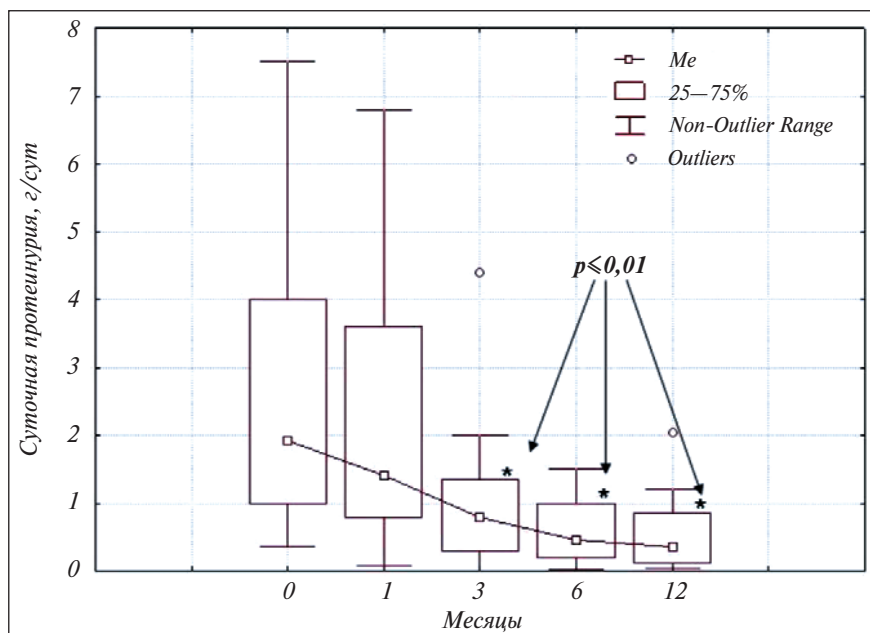


Рис. 4. Динамика суточной протеинурии на фоне терапии РТМ

Таблица 2

Данные морфологического исследования биоптатов почки до и после лечения ритуксимабом

№	Класс нефрита/ИА/ИХ до курса терапии РТМ	Класс нефрита/ИА/ИХ после курса терапии РТМ (срок проведения)
1	3/8/0	1/0/0
2	4/12/2	4/8/4 (12 мес)
3	4/3/1	3/4/1 (6 мес)
4	4/8/2	4/3/2 (12 мес)
5	4/8/3	3/1/3 (12 мес)
6	4/7/3	2/3/3 (12 мес)
7*	4/12/9	НД
8	4/5/2	3/1/2 (12 мес)
9	НД	3/4/3 (6 мес)
10	НД	НД
11*	4/7/3	НД
12	4/10/1	4/4/4 (12 мес)
13	4/10/4	НД
14*	НД	НД
15	НД	НД
16*	4/	НД
17	4/6/2	НД
18 *	—	НД
19*	4/9/3	НД

Примечание. * — больные с ХПН на момент включения в исследование.

РТМ — ритуксимаб, ИА — индекс активности, ИХ — индекс хронизации, НД — нет данных.

Динамика показателей гуморального и клеточного иммунитета.

До начала курса терапии у всех больных обнаружен АНФ в титре $\geq 1/320$. Медиана уровня антител к дсДНК составляла 172 (22—200), у 7/19 уровень антител к дсДНК был <30 ед/мл. Достоверное снижение медианы уровня антител к дсДНК до 29 (22—63) отмечалось уже через 1 мес после начала терапии и сохранялось до 12 мес — 30,6 (15—41), $p < 0,02$ (рис. 5). Низкий уровень антител к дсДНК зафиксирован также через 3 и 6 мес после терапии РТМ — 34,5 (11—102) и 29 (13—40) соответственно. В группе больных без эффекта от РТМ достоверно чаще определялось отсутствие антител к ДНК до начала терапии (у 5 из 6), чем у остальных (2 из 13), $p = 0,012$.

На момент включения в исследование медиана концентрации С3 составляла 0,58 г/л (0,5—0,7), С4 — 0,1 г/л (0,05—0,18) (рис. 6, 7). Низкие титры С3- и С4-компонентов компонента до начала терапии отмечались у 9 больных (С3 — у 4, С4 — у 9, С3 и С4 — у 4 больных). Через 1 мес после начала терапии значения С3 и С4 нормализовались у 6 из 9 больных. У остальных 3 больных отсутствие клинического эффекта терапии через месяц после ее начала ассоциировалось с сохранением низких титров С3 и С4. Сниженный уровень С4 отмечен у 1 пациентки несмотря на ремиссию нефрита. Содержание IgG, IgM, IgA в сыворотке существенно не изменилось на протяжении периода наблюдения. Снижение концентрации IgG и/или IgM до и через 4 нед после начала терапии отмечено у 9 больных, что не сопровождалось увеличением частоты инфекционных осложнений. У 1 больной выявлена нормализация изначально сниженного уровня IgG через 1 мес после терапии.

Скорость достижения и продолжительность деpleции В-лимфоцитов после курса РТМ.

Уровень В-лимфоцитов до начала терапии у большинства больных был в пределах нормы. Не выявлено зависимости между изначальным количеством CD19⁺ В-лимфоцитов и эффективностью терапии. Полная деpleция В-лимфоцитов, определяемая как снижение CD19⁺ $<0,5\%$, отмечена у 16 из 19 больных через 1 мес после начала терапии. Деpleция была неполной у 3 больных (CD19⁺ 6,7; 1,8 и 0,7%), причем у 2 из них курс терапии был ограничен введением 1500 и 500 мг РТМ

(пациенты №7 и №18 в табл. 1). Еще у одной больной (№4) после введения полной дозы РТМ (2 г) деплеция не была достигнута (CD19⁺ 1,8%). Несмотря на отсутствие деплеции, терапия РТМ у этой больной была высокоэффективна. Раннее восстановление CD19⁺ через 3 мес после начала терапии наблюдалось у 1 больной (№6) и не сопровождалось ухудшением течения заболевания. Через год после терапии репопуляция В-лимфоцитов определялась уже у 7 из 11 больных, а у 1 больной период деплеции составил 18 мес (№3).

Неблагоприятные явления и летальные исходы. В большинстве случаев терапия хорошо переносилась больными. Зафиксированы единичные побочные эффекты: в одном случае — крапивница во время инфузии, еще в одном — уртикарные высыпания, которые появились на 3-й день после второй инфузии и купировались антигистаминными препаратами. У 1 больной после первой инфузии зафиксированы геморрагические высыпания на голенях, которые были купированы на фоне введения свежесзамороженной плазмы и ГК внутривенно, но впоследствии периодически появлялись вновь. Тяжелые инфекционные осложнения наблюдались у 4 больных. После введения 500 мг РТМ на фоне прогрессирующей ХПН у одной из больных развилась пневмония, что потребовало прекращения терапии и перевода больной на гемодиализ. У 1 больной при аутопсии диагностирован генерализованный аспергиллез с поражением легких, плевры, почек, миокарда, эндокарда, мозговых оболочек, печени, селезенки, поджелудочной железы [20]. В обоих случаях не отмечено снижения уровня IgG или CD4⁺. Пневмония еще у 2 больных развилась сразу после курса РТМ, была купирована антибиотиками и не повлияла на течение СКВ. У этих больных до курса РТМ отмечалось умеренное снижение концентрации IgG до 7,3 г/л, а у одной из больных — снижение уровня CD4⁺.

Летальные исходы имели место у 5 больных. У всех умерших больных ВН сопровождался развитием ХПН II—III степени. Причиной смерти являлась выраженная полиорганная недостаточность.

Обсуждение

Ритуксимаб — первый генно-инженерный биологический препарат, продемонстрировавший эффективность в терапии ВН в открытых проспективных испытаниях. В литературе имеется более 200 сообщений об эффективности РТМ при различных проявлениях СКВ, и в частности при ВН [21]. Однако небольшое число пациентов и отсут-

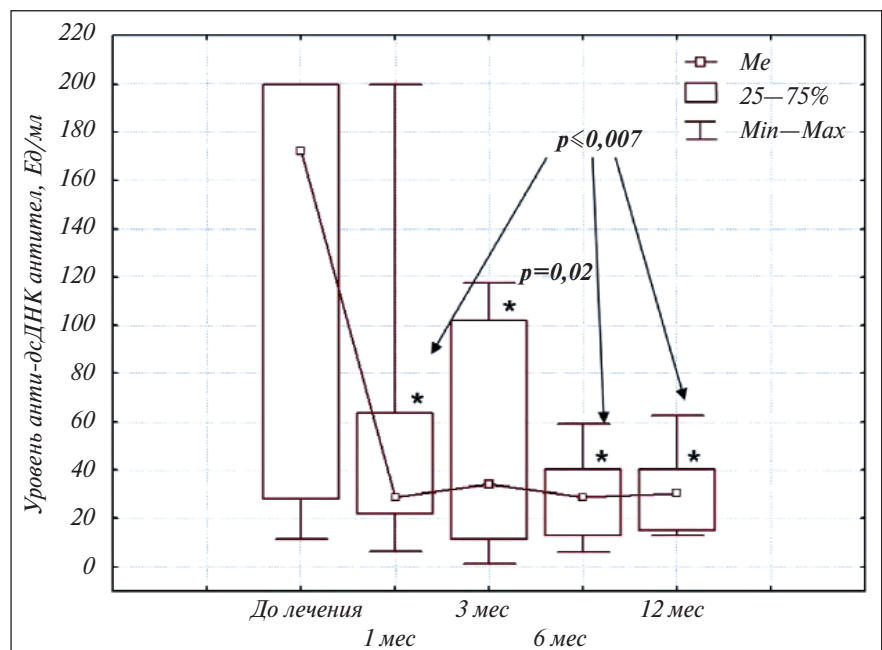


Рис. 5. Динамика уровня антител к ДНК на фоне терапии РТМ

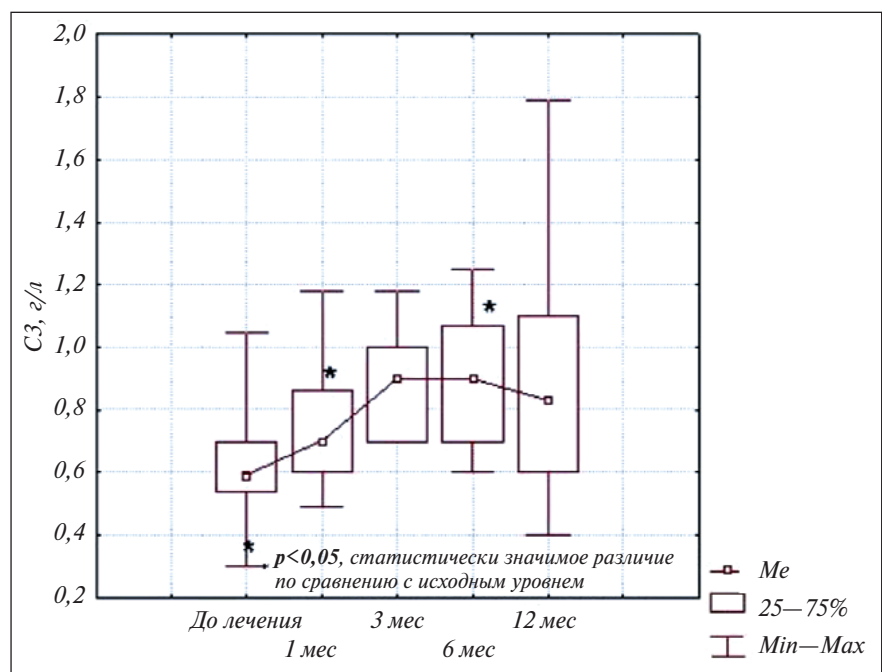


Рис. 6. Динамика уровня C3 на фоне терапии РТМ

ствие контрольных групп затрудняют интерпретацию результатов таких исследований. Наиболее интересны данные 9 работ [13, 14, 22–28], в которых ВН подтвержден гистологически и количество больных не менее десяти (табл. 3). В этих исследованиях в среднем 65% (от 52 до 80%) больных хорошо ответили на терапию РТМ и достигли частичной или полной ремиссии. Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов. В целом терапия была эффективна у 13 из 19 больных (68%). В обзоре M. Ramos-Casals и соавт. [21] ретроспективно проанализирован эффект лечения РТМ у 103 больных ВН и отмечен хороший эффект терапии у 90% пациентов. Подобный уровень эффективности представляется завышенным и

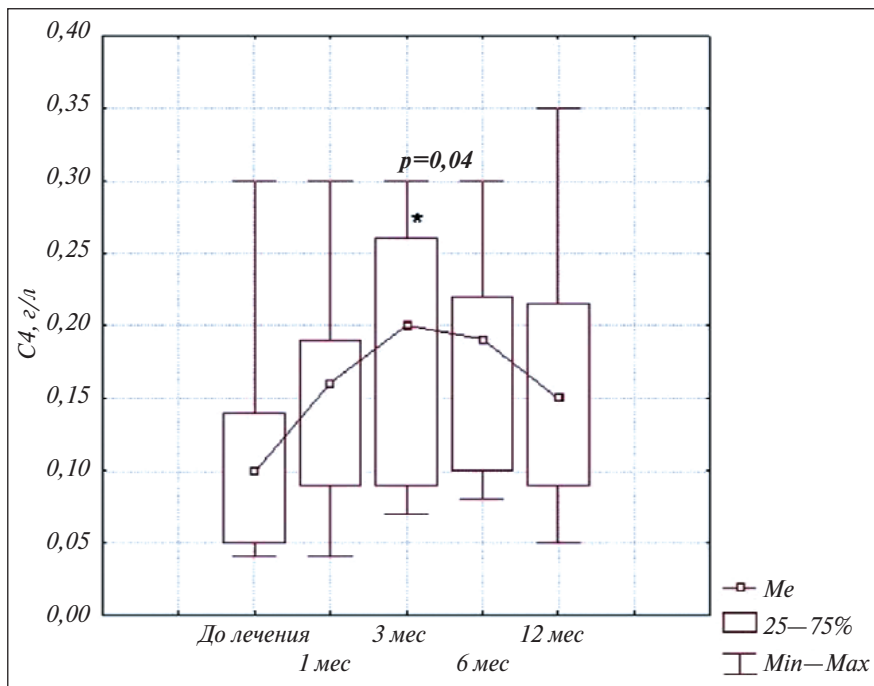


Рис. 7. Динамика уровня C4 на фоне терапии РТМ

может быть связан с включением в анализ единичных случаев использования РТМ с хорошим результатом, т. е. 100 % ответом на терапию. Сроки наступления ремиссии (частичной к 3 мес, полной к 6 мес) также сравнимы с данными других авторов [22, 26]. В целом ответ на лечение наблюдался через 2–5 мес, что быстрее, чем при использовании стандартных схем терапии ЦФ [29].

Следует отметить, что представленные нами результаты являются предварительными, поскольку период наблюдения 2 больных составил менее 1 года. Учитывая длительное развитие эффекта, при продолжении наблюдения количество ответивших на терапию больных может увеличиться.

Известно, что повышение креатинина сыворотки часто предопределяет отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию [30, 31]. В связи с этим особого внимания заслуживает применение РТМ для подавления быстро прогрессирующего ВН с развитием почечной недостаточности. Так, S.H. Jacobson и соавт. [32] представили данные о применении РТМ у больной с прогрессирующим мембранозным волчаночным гломерулонефритом, сопровождающимся быстрым развитием нефротического синдрома, почечной недостаточности с увеличением креатинина >200 ммоль/л, снижением СКФ до 5 мл/мин и злокачественной гипертензией. Авторы отмечают сохранение стабильного состояния больной через 24 и 36 мес после терапии, купирование нефротического синдрома, увеличение СКФ до 40 мл/мин, нормализацию сывороточного креатинина. В работе S.D. Marks и соавт. [33] у 2 пациентов с олигоанурической стадией почечной недостаточности отмечалось значительное улучшение функции почек (уровень креатинина крови уменьшился с 273 до 195 ммоль/л, исчезла протеинурия), что позволило избежать проведения запланированного гемодиализа. К сожалению, в нашем исследовании РТМ оказался неэффективным у всех 6 больных с ПН, 4 из которых погибли от прогрессирования заболевания. Недостаточная эффективность анти-В-клеточной терапии в подобных случаях также отмечена и другими авторами. В исследовании C. Lindholm

и соавт. [13] у 4 из 6 не ответивших на терапию уровень клубочковой фильтрации был меньше 60 мл/мин. Известно, что наступление эффекта при ВН отмечается только через несколько месяцев после применения РТМ, что создает определенные проблемы при использовании данной терапии в случае развития БПВН. В нашем исследовании 2 больных с БПВН погибли от прогрессирующей почечной недостаточности. Применение РТМ в подобных случаях представляется возможным только в сочетании с более «быстродействующими» препаратами, например ЦФ.

Динамика морфологических изменений на фоне анти-В-клеточной терапии представлена в 3 исследованиях [14, 26, 34]. При повторной биопсии через год после терапии значительное снижение ИА выявлено во всех работах в среднем с 8–9 до 2 баллов. Также всеми авторами отмечена трансформация класса нефрита в среднем у 55% больных. В нашем исследовании

редукция класса нефрита определялась чаще, в 63% случаев. Отсутствие увеличения индекса хронизации при повторных биопсиях может свидетельствовать о предупреждении развития необратимого поражения почек, по крайней мере в течение года после терапии.

В литературе имеются противоречивые данные по динамике иммунологических показателей после терапии РТМ. В некоторых исследованиях не обнаружено влияния анти-В-клеточной терапии на уровень антител к ДНК или концентрацию C3- и C4-компонентов комплемента [24, 35]. По нашим данным, на фоне лечения РТМ выявлено не только достоверное снижение уровней антител к ДНК и повышение C3, C4, но и взаимосвязь улучшения показателей гуморального иммунитета с наступлением клинического эффекта.

Следует отметить, что быстрое и достоверное снижение антител к дсДНК наблюдается также при использовании ударных доз 6-метилпреднизолона и циклофосфана [36, 37]. Сопутствующий прием цитостатических препаратов нашими больными мог усилить иммуносупрессорный эффект и привести к значительному снижению антител к ДНК.

В нашем исследовании деплеция была получена у 16 из 19 больных сразу по окончании курса терапии. По мнению некоторых зарубежных исследователей, полное истощение В-клеточной популяции является условием получения клинического ответа на терапию. В исследовании M. Vigna-Perez и соавт. [24] только у 2 из 22 больных после курса лечения В-лимфоциты продолжали определяться в периферической крови, что сопровождалось отсутствием клинического эффекта терапии. В нашей работе деплеция не получена у 3 больных, у 2 из них терапия оказалась неэффективной, но эти больные имели признаки ХПН и, вероятно, именно поэтому хуже отвечали на терапию РТМ. У третьей больной, несмотря на неполное истощение В-клеточной популяции, отмечена длительная ремиссия. Поэтому наличие деплеции не является обязательным условием достижения эффекта. Восстановление популяции В-лимфоцитов происходило в среднем к 44-й неделе (24–48 нед) и не сопровождалось

Таблица 3

Эффективность РТМ при волчаночном нефрите

Авторы	Число больных	Характеристика нефрита	Схема терапии	Длительность наблюдения, мес	Эффективность	Обострения	Переносимость
Sfikakis P.P. и соавт., 2005 [22]	10	IV кл. — 6 больных, III кл. — 4 больных	РТМ по 375 мг/м ² ежедневно, 4 инфузии; преднизолон 0,5 мг/кг/сут — 10 нед	12	ЧР — 8/10, в среднем через 2 мес (1–4 мес), из них ЧР — 5/10, в среднем через 3 мес (2–8 мес), нет эффекта — 2	У 2 больных с ПР и ЧР через 15 мес после РТМ, у 1 больной через 8 мес	Пиперчувствительность — 1, инфекции верхних дыхательных путей и цистит — 3, пневмококковый менингит — 1
Leonardo M.J. и соавт., 2005 [23]	17/24	IV кл. — 16 больных, V кл. — 1 больной	РТМ по 500 — 1000 мг, 2 инфузии; ЦФ по 750 мг, 2 введения; ГК внутривенно по 250 мг, 2 раза с интервалом в 2 нед	23 (3–51)	ПР — 13/24 ЧР — 7/24	7 больных получили повторный курс после восстановления количества В-клеток	Панцитопения — 1, сепсис с летальным исходом — 1
Vigna-Perez M. и соавт., 2006 [24]	22	III кл. — 2 больных, IV кл. — 18 больных, V кл. — 2 больных	РТМ по 500 — 1000 мг, 2 инфузии с интервалом в 2 нед + цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ	3	ПР — 7/22, ЧР — 5/22, улучшение — 6, нет эффекта — 2	—	Инвазивный гистоплазмоз, приведший к летальному исходу у 1 пациента
Nwobi O. и соавт., 2008 [25]	15	III кл. — 2 больных, IV кл. — 7 больных, V кл. — 1 больной, IV–V кл. — 4 больных	РТМ по 375 мг/м ² /нед, 2–4 инфузии; гидрокортизон 50–100 мг; парацетамол и антигистаминные препараты за 30 мин до РТМ; после РТМ все больные принимали ГК и ПЛ, АЗА или ММФ	36±15,6	ПР — 7/15, ЧР — 7/15, летальный исход — 1	5 больных пролечены повторно (2–4 курса) при обострении на фоне восстановления количества В-лимфоцитов	1 летальный исход во время оперативного вмешательства по поводу эндокрита (<i>Staphylococcus aureus</i>), инфузионные реакции (зуд, слабость, тошнота) у половины больных
Lindholm C. и соавт., 2008 [13]	17	II кл. — 3 больных, III кл. — 5 больных, IV кл. — 8 больных	РТМ по 375 мг/м ² /нед, 4 инфузии; парацетамол и антигистаминные препараты за 60 мин до РТМ; ГК дополнительно не вводились + цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ	В среднем 22 (1–61)	ПР — 2/17, ЧР — 9/17, нет эффекта — 6	4 больных через 20–26 мес после РТМ, пролечены ЦФ (3) или ММФ (1). У 1 из них повторные курсы РТМ через 26 и 36 мес	1 — остеит челюсти, 1 — сывороточная болезнь, артрит, 1 — легочная инфекция, летальный исход, 1 — нейтропения, сепсис
Melander C. и соавт., 2009 [14]	20	IV кл. — 15 больных, V кл. — 5 больных	РТМ по 375 мг/м ² /нед, 3–4 инфузии; после РТМ поддерживающая терапия РТМ — 10 больных, ЦФ — 2, ММФ — 6, АЗА — 3, ЦсА — 1	В среднем 22 (10–51)	ПР — 7/20, ЧР — 5/20, нет эффекта — 8, летальный исход — 1 (геморрагический инсульт через 10 мес)	1 больная с ЧР через 9 мес после РТМ получила повторный курс РТМ	Инфекционные осложнения — 5 больных, из них у 2 больных на гемодиализе септический шок и септический артрит, умеренная нейтропения — 5
Li E. K. и соавт., 2009 (открытое рандомизированное) [26]	9+10	III кл. — 2 больных, IV кл. — 3 больных, III+V кл. — 12 больных, III+IV кл. — 1 больной,	1-я группа: РТМ по 1000 мг/14 дней, 2 инфузии; ГК внутривенно 250 мг, 2 введения; парацетамол и	21,8 (9,1–30,4)	ПР — 4/19 в среднем через 12 нед (5–16), ЧР — 11/19 в среднем через 4 нед (4–16), стабилизация состояния — 2,	—	1 — легочное кровотечение, инфекционные осложнения — 12, из них абсцесс ягодицы

Авторы	Число больных	Характеристика нефрита	Схема терапии	Длительность наблюдения, мес	Эффективность	Обострения	Переносимость
Jonsdottir T. и соавт., 2010 [27]	43	IV+V кл. — 1 больной III или IV кл. — 28 больных V кл. — 15 больных	антигистаминные препараты за 30 мин до РТМ. 2-я группа — то же + ЦФ по 750 мг, дважды. После РТМ — ГК, ПЛ и статины	12	ухудшение — 2. Между группами различия в эффективности не обнаружено	—	(<i>Staphylococcus aureus</i>) — 1, пневмония (<i>Pneumocystis carinii</i>). Между группами не обнаружено различия в переносимости
Tertier B. и соавт., 2010 [28]	42/136	III кл. — 8 больных, IV кл. — 22 больных, V кл. — 4 больных, II кл. — 2 больных, IV+V кл. — 1 больной, III+V кл. — 1 больной, III+IV кл. — 2 больных	РТМ по 1000 мг/14 дней, 2 инфузии; ЦФ 500—1000 мг, 2 введения; ГК внутривенно 250 мг, дважды. После курса РТМ без цитостатических препаратов	18,6±13,8	ЧР — 9/31, ПР — 14/31, нет эффекта 8/31	4 больных в среднем через 14,6±7,6 мес. у больных, получавших монотерапию РТМ, обострения раньше, чем у остальных	Тяжелые побочные эффекты — 16/136, тяжелые инфекции — 12/136, инфузионные реакции — 12/136, сыпь — 5/136
Торашина А.В. и соавт., 2010	19	IV кл. — 13 больных III кл. — 1 больной	РТМ по 500 мг/нед, 4 инфузии — 11, по 1000 мг/14 дней, 2 инфузии — 2. Не-полный курс — 5 больных. РТМ + ЦФ — 8 больных, ГК внутривенно 250—1000 мг перед каждой инфузией РТМ и ЦФ. После РТМ 5 больных без цитостатиков, ЦФ — 2, АЗА или ММФ — 7 больных	В среднем 13 (от 6 до 48)	ПР — 8/19, ЧР — 5/19, нет эффекта — 6 больных, из них 5 летальных исходов	Повторные курсы у 2 больных без клинических признаков обострения нефрита	Уртикарная сыпь — 2, геморрагические высыпания — 1, пневмония — 3, генерализованный аспергиллез — 1

лось обострением у больных с ПР или ЧР. По данным других авторов, длительность клинического эффекта так же значительно превосходит длительность деплеции [38].

В исследовании T. Vallerskog и соавт. [39] высокий уровень В-лимфоцитов до начала терапии РТМ ассоциируется с менее продолжительным периодом деплеции. В нашей работе подобной закономерности не выявлено. Учитывая отсутствие четкой взаимосвязи между достижением деплеции и клинической эффективностью, можно предположить неполное истощение В-клеточной популяции в тканях у ряда больных, что определяет отсутствие ответа на лечение.

Синергизм механизмов действия РТМ и ЦФ определяет возможность комбинированного применения этих препаратов при СКВ [40, 41]. Предполагается, что комбинированная терапия с ЦФ позволяет получить более глубокую деплецию, необходимую для достижения максимальной эффективности. В нашем исследовании большинство больных получали комбинированную терапию цитостатическими препаратами и РТМ. У 6 больных ЦФ вводился после 1-й и 4-й инфузий РТМ, из них у одной больной ежемесячные инфузии ЦФ были продолжены в течение года, в связи с развитием нефрита во время курса РТМ. Еще у одной больной ежемесячные введения ЦФ были начаты сразу после курса РТМ в связи с сохраняющейся высокой активностью нефрита. Лишь у 3 пациентов (№ 1, 4, 17) была проведена монотерапия РТМ с учетом активности нефрита и неэффективностью предшествующей цитостатической терапии, но у них также удалось достичь полной ремиссии. Остальные больные после курса РТМ начали прием ММФ (№ 2, 8, 9) или азатиоприна (№ 10—13). Учитывая, что последующая цитостатическая терапия назначалась в зависимости от множества факторов (активности нефрита в ближайшие месяцы после курса РТМ, неэффективности предшествующей цитостатической терапии или наличия противопоказаний для ее назначения), выделить группы больных и определить различия в ответе на лече-

ние в зависимости от сопутствующего применения иммуносупрессоров не представляется возможным. Оптимальным режимом индукционной терапии с использованием РТМ может быть проведение ежемесячных инфузий РТМ в дозе 500 мг, всего 4 инфузии, с введением ЦФ после 1-й и 4-й инфузий с дальнейшим переходом на пероральный прием ММФ или азатиоприна.

Поиск маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на лечение РТМ еще до начала терапии, — одна из важнейших задач исследователей. В качестве таких маркеров рассматриваются как различные иммунологические показатели [42], так и клинические: выраженная гипопроотеинемия и протеинурия до начала лечения, длительность нефрита в анамнезе. Нами не выявлено взаимосвязи между количеством CD19⁺ В-лимфоцитов, протеинурией до лечения, длительностью нефрита и ответом на терапию РТМ. Группа больных, не ответивших на лечение РТМ, наряду с выраженным снижением азотовыделительной функции почек и

креатининемией, характеризовалась невысокими титрами антител к дсДНК до начала терапии. Подобная закономерность может быть связана с отсутствием активного нефрита у некоторых из этих больных или нормализацией титра антител к дсДНК под влиянием проведенной до включения в исследование традиционной иммуносупрессивной терапии, оказавшейся неэффективной.

Результаты нашего исследования продемонстрировали возможность комплексной терапии с применением РТМ индуцировать клинко-иммунологическую ремиссию в сочетании с уменьшением морфологической активности у больных ВН, рефрактерных к традиционной терапии. Несмотря на то что РТМ не лицензирован Европейским медицинским агентством и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для терапии СКВ, комбинированная терапия с применением РТМ эффективна у больных с активным ВН при условии сохранной азотовыделительной функции почек.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthr Rheum* 2004;50:3934—40.
- Moroni G., Quaglini S., Maccario M. et al. Nephritic flares are predictors of bad long-term outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50:2047—53.
- Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299—308.
- Boumpas D.T., Austin H.A., Fessler B.J. et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part I. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940—50.
- Renaudineau Y., Pers J.O., Bendaoud B. et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004;3:516—23.
- Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001;2:764—6.
- Rivera A., Chen C.C., Ron N. et al. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations. *Int Immunol* 2001;13:1583—93.
- Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J. et al. Elevated levels of endogenous IL6 in SLE. A putative role in pathogenesis. *J Immunology* 1991;147:117—23.
- Rathmell J.C., Fournier S., Weintraub B.C. et al. Repression of B7.2 on self-reactive B cells is essential to prevent proliferation and allow Fas-mediated deletion by CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 1998;188:651—9.
- Grammer A.C., Lipsky P.E. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2003;5(S4):22—7.
- Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435—45.
- Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O., Glennie M.J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:140—74.
- Lindholm C., Borjesson-Asp K., Zendjanchi K. et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:5.
- Melander C., Salle M., Trolliet P. et al. Rituximab in severe Lupus Nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579—87.
- Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:1725.
- Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241—50.
- Раденска-Лоповок С. Г. Люпус-нефрит: что нового в морфологической диагностике? *Науч-практич ревматол* 2008;4:27—30.
- Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr Rheum* 1992;35(6):630—40.
- Petri M., Kasitanon N., Lee S.S. et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise. *Arthr Rheum* 2008;58(6):1784—8.
- Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г., Макаров К.В. Аспрегиллез при системной красной волчанке. *Науч-практич ревматол* 2007;4:81—8.
- Ramos-Casals M., Soto M.J., Cuadrado M.J., Khamashta M.A. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767.
- Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand an open-label trial. *Arthr Rheum* 2005;52(2):501—13.
- Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology* 2005;44:1542—5.
- Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., Paredes-Saharopoulos O. et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthr Res Ther* 2006;8:83.
- Nwobi O., Abitbol C.L., Chandar J. et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008;23(3):413—9.
- Li E.K., Tam L.S., Zhu T.Y. et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48(8):892—8.
- Jonsdottir T., Gunnarsson I., Mourao A.F. et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology* 2010 (in print).
- Terrier B., Amoura Z., Ravaud P. et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AIR registry. *Arthr Rheum* 2010 (in print).
- Ioannidis P.A., Kyriaki A. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258—64.
- Mok C.C., Ho C.T., Chan K.W. et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthr Rheum* 2002;46:1003—13.

31. Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M. et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 2000;35:904—14.
32. Jacobson S.H., Vollenhoven R., Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1742.
33. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A. et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2005;52(10):3168—74.
34. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthr Rheum 2007;56(4):1263—72.
35. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthr Rheum 2004;50:2580—9.
36. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Соловьев С.К. и др. Иммунологические эффекты пульс-терапии при системной красной волчанке. Тер арх 1986;7:49—54.
37. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. и др. Комбинированное применение ударных доз 6-метилпреднизолона и циклофосфана у больных системной красной волчанкой. Тер арх 1985;8:7—12.
38. Ng K.P., Cambridge G., Leandro M.J. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. Ann Rheum Dis 2007;66(9):1259—62.
39. Vallengskog T., Gunnarsson I., Widhe M. et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. Clin Immunol 2007;122:62—74.
40. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthr Rheum 2009;51(9):1281—2.
41. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Risselada A. et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis 2009;68(5):764.
42. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке. Науч.-практич ревматол 2009;1:23—41.

Поступила 12.05.10

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, О.Г. Линева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов
 Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА СИСТЕМУ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Цель. Изучить динамику показателей липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения ритуксимабом в течение 24-недельного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 39 больных (36 женщин и 3 мужчины) с достоверным диагнозом РА, средний возраст 50 лет, длительность заболевания 93,5 мес, активность по DAS — 6,1 балла. У 6 больных в анамнезе выявлена неэффективность метотрексата, у 30 — двух и более базовых противовоспалительных препаратов (БПВП), у 14 из 39 — неэффективность терапии ингибиторами ФНО α . Липидный спектр крови и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли до начала лечения ритуксимабом и через 24 нед после первого его введения. Препарат вводили внутривенно капельно по 1000 мг двукратно с интервалом в 14 дней. Эффективность лечения оценивали по индексу активности РА — DAS 28. Все пациенты ответили на терапию ритуксимабом (удовлетворительный/хороший эффект).

Результаты. Отмечено двукратное снижение частоты гипохолестеринемии и повышенного индекса атерогенности. Повышенные уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) встречались с одинаковой частотой до и через 24 нед после начала введения ритуксимаба. Выявлено увеличение концентрации ХС на 5% и значительное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — на 22%, снижение индекса атерогенности на 18,6% ($p < 0,05$ во всех случаях). Обнаружена тенденция к нарастанию уровня ХС ЛНП и ТГ, однако различия не достигли статистической значимости. Изменение спектра липидов и липопротеидов крови ассоциировалось с выраженным снижением активности заболевания — уменьшением концентрации С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), индекса DAS 28, улучшением функционального статуса больного (индекс HAQ) ($p < 0,05$). Отмечено достоверное снижение максимальной толщины КИМ сонных артерий у пациентов с РА: до лечения ритуксимабом она составила 1,09 (0,94—1,2) мм, через 24 нед введения препарата — 0,95 (0,8—1,3) мм ($p = 0,001$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническое воспаление, липидный спектр крови, ритуксимаб

EFFECT OF RITUXIMAB ON THE BLOOD CHOLESTEROL TRANSPORT SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.V. Popkova, D.S. Novikova, O.G. Lineva, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov
 Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Tatyana Valentinovna Popkova popkovatv@mail.ru

Objective: To study the time course of changes in the indices of the blood lipid spectrum in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with rituximab during a 24-week follow-up.

Subjects and methods. The study enrolled 39 patients (36 females and 3 males) with a valid diagnosis of RA; their mean age was 50 years; disease duration 93.5 months; duration activity scale (DAS) 6.1 scores. A previous ineffective treatment with methotrexate was found in 6