

Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении

М.Э. Цанян, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина,
Е.Н. Александрова, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.В. Николаева, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Мария Эдуардовна Цанян
maridoc@bk.ru

Contacts:
Mariya Tsanyan
maridoc@bk.ru

Поступила 13.12.13

Цель — оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом (РТМ) при длительном динамическом наблюдении у больных системной красной волчанкой (СКВ), рефрактерной к стандартной терапии. **Материал и методы.** Терапия РТМ была назначена 97 больным СКВ с высокой активностью заболевания и недостаточной эффективностью высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности наблюдения составили 18 [12; 36] мес. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были нефрит (62%), поражение кожи (33%) и нервной системы (22,7%). Клиническая оценка активности СКВ осуществлялась с использованием индекса активности SLEDAI2K. При оценке эффективности терапии использовались такие понятия, как частичный ответ (ЧО), полный ответ (ПО), обострение. Обострение классифицировали как умеренное (УО) и тяжелое (ТО) с помощью индекса обострения СКВ (SFI).

Результаты. Сразу после терапии РТМ депляция В-клеток определялась у 78% больных СКВ. В течение 6 лет наблюдения эффект терапии РТМ получен у 84% больных после повторных курсов РТМ (ПО — 56%, ЧО — 28%). В общей сложности обострения наблюдались у 24 (24,7%) больных, медиана промежутка от введения РТМ до обострения составила 12 [12; 24] мес. При многолетнем динамическом наблюдении отмечались снижение индекса SLEDAI2K, нормализация лабораторных показателей и снижение суточной дозы ГК. Большинство больных как первый, так и повторные курсы терапии РТМ переносили хорошо.

Заключение. По результатам многолетнего динамического наблюдения терапия РТМ является высокоэффективным методом лечения больных СКВ с неэффективностью ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. Отмечалась хорошая переносимость терапии РТМ, не выявлено повышения риска инфекционных осложнений или нежелательных реакций.

Ключевые слова: системная красная волчанка; ритуксимаб; длительное наблюдение; В-клетки; депляция.

Для ссылки: Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159–168.

RITUXIMAB TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS REFRACTORY TO STANDARD THERAPY IN THE LONG-TERM FOLLOW-UP

M.E. Tsanyan, S.K. Soloviev, A.V. Torgashina, E.N. Aleksandrova, S.G. Radenska-Lopovok, E.V. Nikolaeva, E.L. Nasonov

Objective. To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTM) treatment in the long-term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) refractory to standard therapy.

Material and methods. RTM therapy was prescribed to 97 SLE patients with high disease activity and insufficient efficacy of using high doses of glucocorticoids (GC) and cytostatics. The median follow-up time (25th; 75th percentiles) was 18 [12; 36] months. The most common clinical manifestations of SLE included nephritis (62%), skin lesion (33%), and lesion of the nervous system (22.7%). The clinical assessment of the SLE activity was carried out using the SLEDAI-2K activity index. In assessing the therapy efficacy, the following concepts were used: the partial response (PR), complete response (CR), and flare. Flare was classified as moderate (MF) and severe (SF) using the SLE flare index (SFI).

Results. Immediately after RTM therapy, depletion of B-cells was determined in 78% of the patients with SLE.

During the 6-year follow-up, the effect of RTM therapy was achieved in 84% of the patients after repeated courses of RTM (CR — 56%, PR — 28%). In total, flares were observed in 24 (24.7%) patients; the median interval from RTM administration to flare was 12 [12; 24] months. In the long-term follow-up, the decline in the SLEDAI-2K index, normalization of laboratory test values, and the decrease in the daily GC dose were noted. Most patients tolerated well both the first and repeated courses of RTM therapy.

Conclusion. According to the results of the long-term follow-up, RTM therapy is a highly effective method to treat SLE patients with the ineffectiveness of previously conducted standard therapy with GC and cytostatics. Good tolerance of RTM treatment has been noted; no increase in risk of infectious complications or adverse reactions has been found.

Keywords: systemic lupus erythematosus; rituximab; long-term follow-up; B-cells; depletion.

Reference: Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):159–168.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется потерей толерантности к ядерным антигенам, нарушением актива-

ции Т- и В-лимфоцитов с последующей поликлональной активацией циркулирующих В-лимфоцитов, продуцирующих аутореактивные аутоантитела, формированием иммунных

комплексов, которые приводят к повреждению различных тканей и органов [1]. Клинические проявления СКВ разнообразны, течение характеризуется наличием ремиссий и обострений [2]. За последние десятилетия выживаемость больных СКВ значительно увеличилась. Если в начале 50-х годов прошлого века пятилетняя выживаемость при СКВ составляла <50%, то за последние десятилетия она увеличилась до 90%, 20-летняя – до 80% [3–6]. Однако смертность при СКВ по-прежнему значительно выше, чем в популяции [7]. Инфекции и высокая активность СКВ являются основными причинами летального исхода [8].

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ, осуществляя в результате поликлональной активации выработку антител к собственным антигенам [9]. Перспективным средством фармакотерапии СКВ является препарат ритуксимаб (РТМ, мабтера), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ [10, 11]. РТМ используется в лечении рефрактерной СКВ более 10 лет [12–14]. В ряде неконтролируемых исследований продемонстрирована эффективность терапии РТМ у больных СКВ с рецидивирующим течением и рефрактерностью к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками [15–21]. Однако в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКИ) EXPLORER и LUNAR значимого различия ответа в группах больных, получающих РТМ и плацебо (ПЛ), не обнаружено [22, 23].

В исследование LUNAR были включены 144 больных с волчаночным нефритом (ВН), в том числе 54% с дебютом и 46% – с длительным течением ВН. 72 больных получили РТМ в дозе 1000 мг в 1, 15, 168, 182-й дни исследования в комбинации с микофенолатом мофетилом (ММФ) около 3 г/сут продолжительностью до 52 нед. Стартовая доза ГК составляла 0,75 мг/кг в сутки. Другая половина больных получила идентичную терапию, исключая РТМ. Все пациенты принимали противомаларийные препараты. На 52-й неделе исследования в группе РТМ полный ответ (ПО) получен у 26,4% больных, в группе ПЛ – у 30,6%, частичный ответ (ЧО) – соответственно у 30,6 и 15,3%. В целом в группе РТМ ответ на терапию получен у 57%, в группе ПЛ – у 45,9% больных. При этом в группе РТМ отмечено статистически достоверное улучшение иммунологических показателей: снижение содержания антител к двуспиральной ДНК (а-дсДНК; $p=0,007$), повышение уровней С3- ($p=0,03$) и С4- ($p=0,02$) компонентов комплемента. Отмечено также более быстрое снижение дозы ГК в группе РТМ на 16–52-й неделе по сравнению с группой ПЛ [23]. Различия между данными открытых неконтролируемых исследований, международных регистров и исследованием LUNAR можно объяснить слишком коротким сроком наблюдения, назначением высоких доз ГК и ММФ в основной и контрольной группах, высокой долей темнокожих в популяции, в то время как в открытые исследования включались больные с рефрактерностью к стандартной терапии [24].

В исследование EXPLORER были включены 257 больных с экстраренальными проявлениями со средней и высокой степенью активности заболевания. Пациенты, включенные в исследование, продолжали получать иммуносуппрессанты: азатиоприн (АЗА), ММФ, метотрексат (МТ), высокие дозы ГК. 88 больных получали ПЛ, 169 –

РТМ в 1, 15, 168, 182-й дни исследования. Эффект терапии оценивался по индексу BILAG каждые 4 нед в течение 52 нед. Не обнаружено различий эффективности и безопасности терапии между группами РТМ и ПЛ. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе РТМ отмечены более выраженное снижение концентрации а-дсДНК и повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента по сравнению с группой ПЛ [22, 23].

В последние годы в ряде публикаций обсуждаются отдаленные результаты применения РТМ и эффективность повторных курсов РТМ у больных СКВ, рефрактерной к стандартной терапии ГК и иммуносуппрессантами. F. Catapano и соавт. [25] наблюдали 31 больного с рефрактерным к терапии и рецидивирующим течением СКВ в течение 30 мес после проведения терапии РТМ, у 11 из них ведущим клиническим проявлением был ВН. Повторные курсы терапии РТМ проводились 14 пациентам. В результате у 27 (87%) больных получен ответ на терапию РТМ (ПО – 17, ЧО – 10). Обострение СКВ наблюдалось у 18 (67%) из них в среднем через 11 мес. У 10 из 11 больных ВН наблюдался ответ на РТМ (ПО – 4, ЧО – 6). Клинико-лабораторное улучшение сопровождалось снижением суточной дозы ГК. Инфузионные реакции отмечались у 58%, инфекции – у 26% больных.

Несмотря на многочисленные сообщения о применении РТМ при СКВ, в литературе мало данных о длительном динамическом наблюдении больных после проведения такого лечения.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии РТМ при длительном динамическом наблюдении у больных с рефрактерной к стандартной терапии СКВ.

Материал и методы

В исследование было включено 97 больных рефрактерной к стандартной терапии СКВ (табл. 1). Из них 9 (9,3%) мужчин и 88 (90,7%) женщин, медиана возраста 27 [21,5; 37,5] лет. Продолжительность заболевания варьировала от 4 до 444 мес. Преобладали больные с подострым по началу (41,2%) и хроническим (32%) течением заболевания. Острое течение СКВ наблюдалось у 26,8% больных [26]. В большинстве случаев (71,1%) активность заболевания соответствовала III степени по классификации В.А. Насоновой [26, 27], а по шкале SLEDAI2K медиана активности составила 18 [10; 23] баллов. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были нефрит (62%) и кожный синдром (33%). Поражение центральной и периферической нервной системы встречалось у 22,7% больных. Основными проявлениями патологии опорно-двигательного аппарата были артралгии, артрит (12,4%) и миозит (4,1%). Изъязвления слизистых оболочек полости рта и носа встречались в 23,7% случаев. Лейкопения, обусловленная активностью заболевания, наблюдалась в 15 случаях, тромбоцитопения – в 9. Практически у всех пациентов выявлялась высокая иммунологическая активность: в 100% определялся антитуклеарный фактор (АНФ Нер2), у 78,3% больных обнаружен высокий уровень а-дсДНК (63,4 [26; 200] Ед/мл). У 79 из 97 больных показанием для назначения РТМ была неэффективность предшествующей терапии ГК и цитостатиками. Высокие дозы ГК ранее получали 37%, ЦФ – 87% больных, ПТ ГК – 13% больных.

Полная доза препарата на курс терапии составляла 4 инфузии по 375 мг/м², что на практике в большинстве

случаев эквивалентно суммарной дозе 2000 мг (табл. 2). РТМ вводился по 2000 мг 49 больным, из них 4 еженедельных инфузии по 500 мг получили 29 пациентов, 2 инфузии по 1000 мг – 20 больных. Остальные по различным причинам получили неполную дозу РТМ. Каждое введение РТМ сопровождалось премедикацией метипредом (МП). В 35 случаях введение РТМ было синхронизировано с ПТ ГК и ЦФ. За время наблюдения с 2006 по 2012 г. один курс терапии РТМ получили 59 (60,8%), два курса – 17 (17,6%), три курса – 14 (14,4%), четыре курса – 6 (6,2%) и пять курсов РТМ – одна больная.

Клиническую оценку активности СКВ осуществляли с использованием индекса SLEDAI2K [28]. Для характеристики эффективности терапии использовались такие понятия, как ЧО, ПО, обострение. ЧО – снижение индекса

Таблица 1 Характеристика больных СКВ

Показатель	Значение
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	27 [21,5; 37,5]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	9 (9,3) / 88 (90,7)
Длительность заболевания мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [18; 84]
SLEDAI2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [10; 23]
Активность, n (%):	
II	28 (28,9)
III	69 (71,1)
Течение заболевания, n (%):	
острое	26 (26,8)
подострое	40 (41,2)
хроническое	31 (32)
Клинические проявления, n(%):	
поражение кожи	32 (33)
поражение слизистых оболочек	23 (23,7)
ВН	60 (62)
нейролюпус	22 (22,7)
поражение суставов	12 (12,4)
васкулит	20 (20,6)
Гематологические нарушения, n (%):	
анемия (Hb<120 г/л)	57 (58,8)
лейкопения (<3•10 ⁹ /л)	15 (15,5)
тромбоцитопения (<100•10 ⁹ /л)	9 (9,3)
Иммунологические нарушения:	
повышенные концентрации а-дсДНК, %	78,3
концентрация а-дсДНК, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,4 [24,6; 200,0]
гипокомплементемия, n (%):	
дефицит С3 (0,5–0,9 г/л)	60 (61,8)
дефицит С4 (0,1–0,4 г/л)	37 (38,1)
дефицит С3 и С4	32 (33)
С3-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,73 [0,54; 1,05]
С4-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,12 [0,07; 0,17]
повышение концентрации АНА, %	100
Предшествующая терапия, n (%):	
ГК >40 мг/сут	79 (81,4)
ПТ ГК и ЦФ	29 (36,7)
ПТ ГК	69 (87,3)
АЗА	13 (16,5)
АЗА	5 (6,3)
противомалярийные препараты	11 (13,9)
ММФ	11 (13,9)
ВВИГ	7 (8,9)
синхронная интенсивная терапия	8 (10,1)

Примечание. ПТ – пульс-терапия, ЦФ – циклофосфан, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, Hb – гемоглобин.

SLEDAI2K более чем на 3 балла, снижение дозы ГК более чем на 25% от исходной; ПО – снижение SLEDAI2K <3 баллов, доза ГК <0,1 мг/кг (4–6 мг/сут), отмена цитостатиков [29, 30]. Обострение классифицировали как умеренное (УО) или тяжелое (ТО) с помощью индекса обострения СКВ (SFI) [31].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа.

Результаты

Больные, включенные в исследование, наблюдались в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН каждые полгода в течение 6 лет (табл. 3). За время наблюдения 6 пациенток забеременели, беременность протекала без осложнений и обострений основного заболевания, родились здоровые дети. Отметим, что одна больная родила троих детей после проведения всего одного курса РТМ.

В течение 6 лет наблюдения зафиксировано 7 летальных исходов, 5 из которых наблюдались в течение первого месяца от начала терапии РТМ, один – через 6 мес, одна больная переведена на гемодиализ (ГД) и скончалась спустя 10 мес в результате прогрессирования почечной недостаточности. У 5 погибших больных ведущим клиническим проявлением был ВН с прогрессирующей уреимией.

До начала терапии медиана содержания В-лимфоцитов в периферической крови составила 7,0 [3,7; 11,8] %. Деплецией В-лимфоцитов считали снижение их количества ниже 0,5%. После проведения терапии РТМ в общей

Таблица 2 Схема первого курса терапии РТМ

Режим дозирования РТМ	Число больных	
	n	%
РТМ 2000 мг:	49	50,5
по 500 мг 4 инфузии	29	
по 1000 мг 2 инфузии	20	
РТМ 1000 мг:	37	38,2
по 500 мг 2 инфузии	28	
по 1000 мг 1 инфузия	8	
по 250 мг 4 инфузии	1	
РТМ 500 мг 3 инфузии	4	4,1
РТМ 500 мг 1 инфузия	7	7,2

Таблица 3 Длительность наблюдения 90 больных СКВ, получивших не менее одного курса РТМ

Длительность наблюдения, годы	Число больных	
	n	%
0,5	81	90,0
1	83	92,2
1,5	50	55,6
2	37	41,1
2,5	33	36,7
3	29	32,2
3,5	23	25,6
4	19	21,1
4,5	10	11,1
5	8	8,9
5,5	8	8,9
6	7	7,8

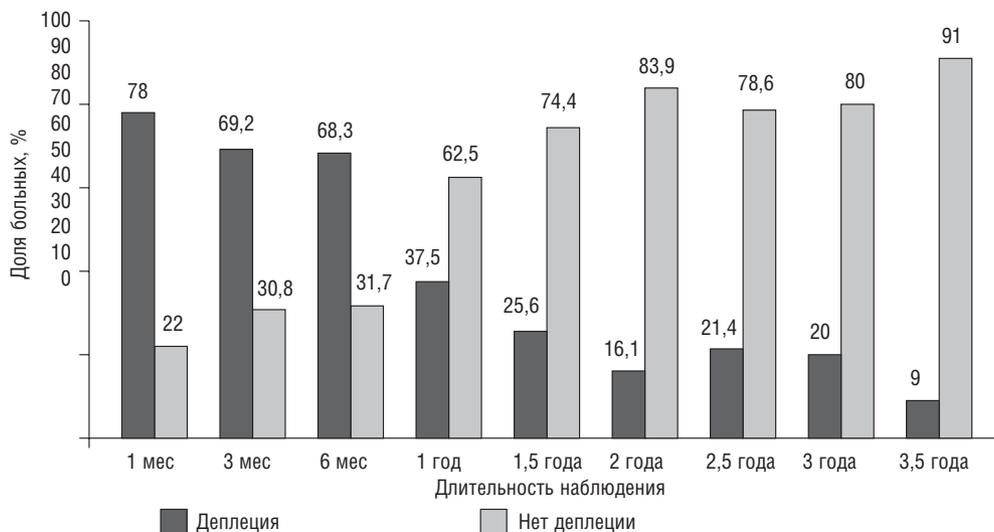


Рис. 1. Наличие деплеции у больных СКВ, получающих терапию РТМ

группе больных отмечено достоверное снижение количества В-лимфоцитов через 1, 3, 6 и 12 мес ($p < 0,0001$). Сразу после введения РТМ медиана концентрации В-клеток составила 0,1 [0,092; 0,4] %, деплеция определялась у 78% (рис. 1), неполная деплеция (снижение количества В-лимфоцитов, но не ниже 0,5%) – у 12 (13%), раннее (в течение 3 мес) восстановление числа В-лимфоцитов наблюдалось у 16 (17%) больных. При длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 года на фоне повторных курсов РТМ отмечено достоверное снижение числа В-лимфоцитов ($p < 0,01$; рис. 2). Медиана срока восстановления В-клеток периферической крови после проведения первого курса РТМ составила 6 [6; 12] мес, после второго курса – 12 [6; 12] мес. Следует отметить, что через год после проведения терапии РТМ в группе из 35 больных с полной деплецией В-лимфоцитов ПО встречался достоверно чаще, чем в группе из 20 больных, у которых наблюдалось восстановление В-клеток (65,7 и 30% соответственно; $p = 0,03$).

Обострения чаще наблюдались на сроках наблюдения 1 и 2 года. За весь период наблюдения обострения выявлялись у 24 (24,7%) больных, медиана промежутка от введения РТМ до обострения 12 [12; 24] мес. Медиана срока до восстановления числа В-лимфоцитов после первого курса РТМ у данной группы больных составила 6 [3; 12] мес, в трех случаях так и не удалось получить деплеции, а в четырех в течение всего периода наблюдения сохранялась деплеция В-лимфоцитов. В 17,5% случаев обострения были у больных с ВН (медиана срока обострения 12 [12; 24] мес), а в 7,2% – у больных с внепочечными проявлениями СКВ (медиана срока обострения 18 [6; 48] мес). ПО достоверно чаще наблюдался на фоне повторных курсов РТМ ($n = 38$), чем при проведении всего одного курса лечения ($n = 59$; $p = 0,05$). В целом, в течение 3,5 года наблюдения терапия РТМ оказалась эффективной у 82% больных (ПО – 55%, ЧО – 27%), неэффективной (НЭ) наблюдалась у 11% больных, летальный исход (ЛИ) – у 7% больных (рис. 3).

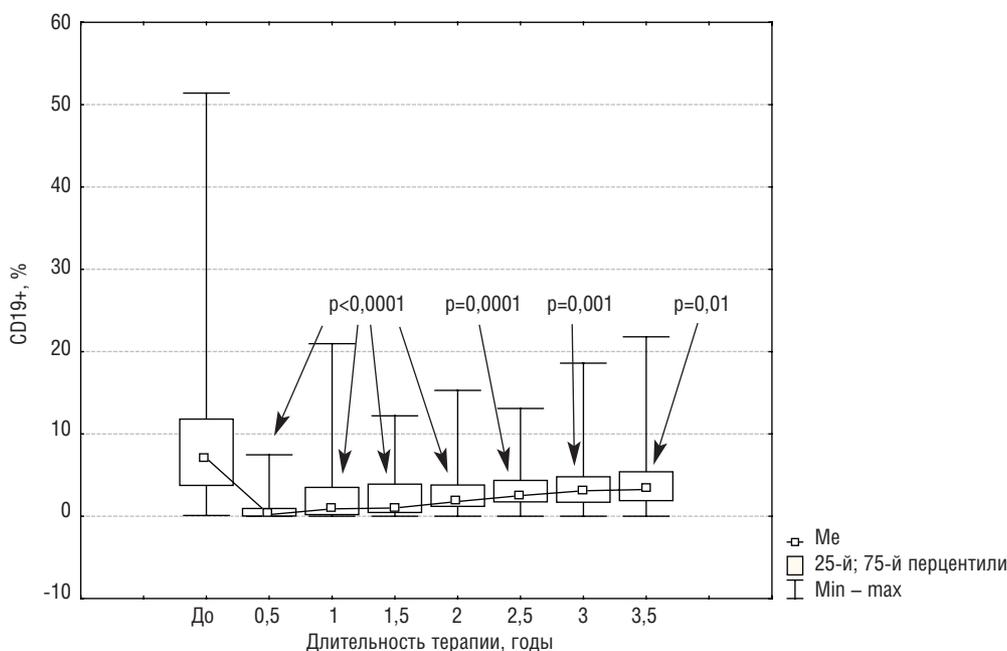


Рис. 2. Динамика числа CD19+ В-лимфоцитов на фоне терапии РТМ

Сразу после окончания первого курса РТМ в группе больных с ВН ЧО по индексу SLEDAI2K наблюдался достоверно чаще, чем в группе с экстраренальными проявлениями СКВ ($p=0,02$). За период длительного наблюдения у больных с внепочечными проявлениями СКВ ПО наблюдался чаще, чем при наличии ВН (65 и 50% соответственно). ЧО, НЭ и обострения после повторных курсов РТМ несколько чаще встречались в группе больных с ВН, чем в группе с внепочечными проявлениями СКВ (34 и 24%, 12 и 5,5%, 17,5 и 7,2% соответственно), однако эти различия статистически недостоверны.

До начала анти-В-клеточной терапии медиана индекса активности SLEDAI2K составила 18 [10; 23] баллов. Ее достоверное снижение до 10 [5; 16] баллов зафиксировано через 1 мес после начала терапии РТМ ($p=0,000001$). Достигнутое улучшение сохранялось через 1 год и 3,5 года (рис. 4). Через 3,5 года SLEDAI2K составил 2 [0; 4] балла.

Уменьшение активности СКВ сопровождалось снижением суточной дозы ГК. До начала терапии РТМ ее медиана составила 30 [15; 40] мг/сут. Сразу после введения РТМ у 13 больных начато медленное снижение дозы ГК, у 7 больных в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии увеличена доза ГК, и 5 больным проведена ПТ ГК. Статистически достоверное снижение дозы ГК отмечено сразу после окончания первого курса терапии РТМ и при длительном наблюдении в течение 3,5 года (рис. 5).

Влияние терапии ритуксимабом на иммунологические показатели активности системной красной волчанки. До начала терапии РТМ повышение уровня а-дсДНК в сыворотке было обнаружено у 78% больных СКВ, его Ме составила 63,4 [24,6; 200,0] Ед/мл. Уже через 1 мес после начала терапии РТМ отмечено статистически достоверное снижение этого показателя до 35,9 [16,0; 73,5] Ед/мл ($p<0,002$), которое сохранялось через 1 год и 3,5 года (рис. 6).

До начала терапии РТМ у 97 больных медиана уровня С3 составила 0,73 [0,54; 1,05] г/л, С4 – 0,12 [0,07; 0,17] г/л. Дефицит С3-компонента комплемента отмечен у 60 (61,8%), С4 – у 37 (38,1%), одновременное снижение С3 и С4 – у 32 (33%) больных. Терапия РТМ привела к статисти-

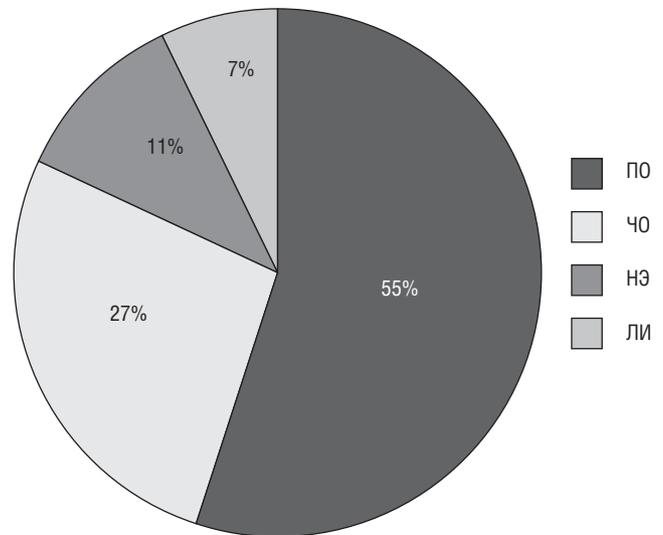


Рис. 3. Эффективность терапии РТМ у больных СКВ в течение 3,5 года наблюдения

стически значимому повышению концентраций С3- и С4-компонентов комплемента уже через 1 мес после ее начала. Нормальные значения компонентов комплемента сохранялись в течение всего периода длительного динамического наблюдения (рис. 7, 8).

На фоне терапии РТМ отмечено достоверное снижение концентраций IgG и IgA в течение 6 мес, IgM – в течение года наблюдения. Однако эти показатели оставались в пределах нормальных значений. Через 3,5 года после лечения РТМ отмечено статистически достоверное повышение концентраций IgM ($p=0,015$) и IgA ($p=0,05$). У 24 больных отмечалась изначально низкая концентрация, которая через 6 мес после терапии РТМ существенно не менялась, но через год достоверно увеличилась, и ее Ме составила 8,6 [6,6; 11,7] г/л ($p=0,006$).

Неблагоприятные реакции. Большинство больных как первый, так и повторные курсы терапии РТМ переносили

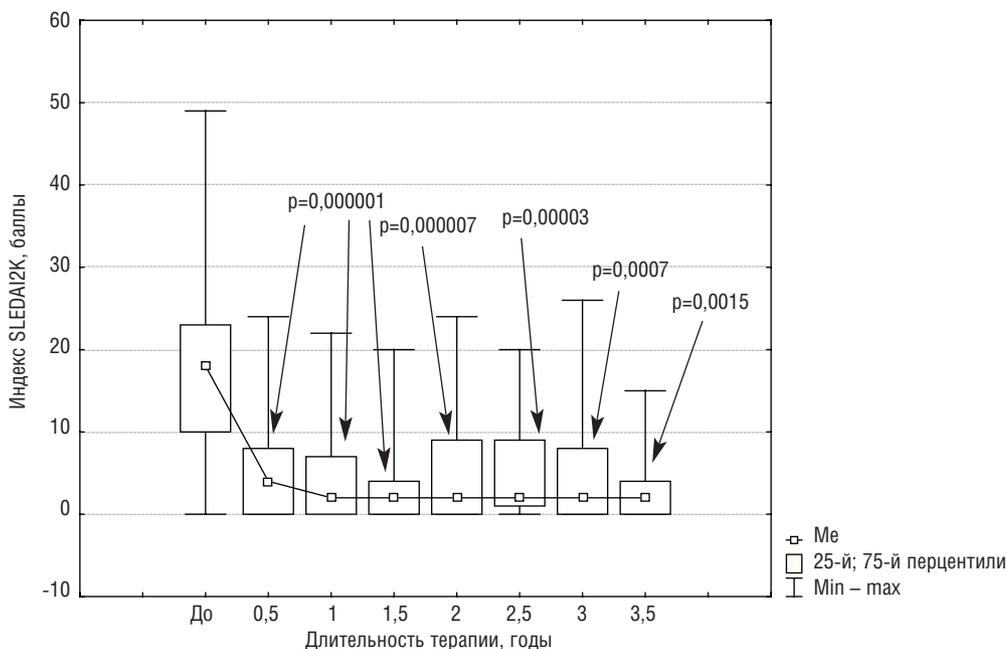


Рис. 4. Динамика индекса SLEDAI2K в общей группе больных на фоне терапии

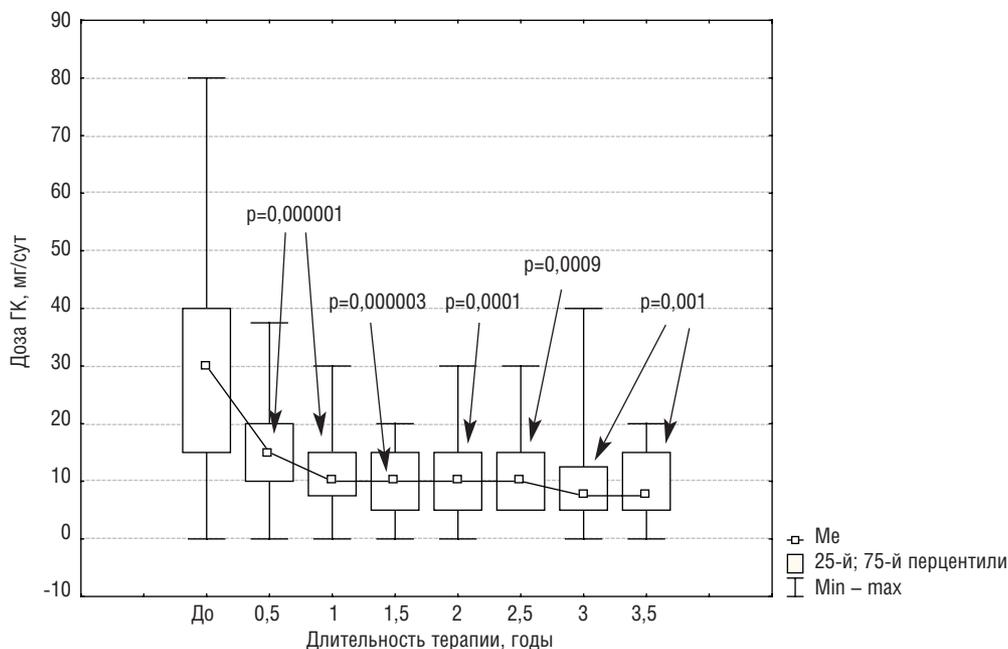


Рис. 5. Динамика суточной дозы ГК на фоне терапии РТМ

хорошо. Курс лечения не был завершен в результате неблагоприятных реакций (НР) у 7 больных, у 5 из них — из-за развития инфекций. На разных сроках наблюдения инфекционные осложнения наблюдались в 29 случаях, пять из них, как уже указано выше, были тяжелыми и потребовали прерывания курса терапии РТМ. Во всех пяти случаях у больных была высокая активность СКВ. У четверых из этих пациентов отмечалась пневмония, у одного — обострение хронического пиелонефрита. Последней больной назначен ММФ по 1 г/сут, и в течение 2 лет наблюдения отмечался ПО на терапию.

У двух больных курс терапии не был завершен в результате развития неинфекционных НР: в одном случае во время проведения третьей инфузии второго курса РТМ появилась крапивница, которая купировалась после сниже-

ния скорости введения РТМ и внутримышечной инъекции супрастина. Однако после возобновления введения РТМ высыпания появились вновь и носили генерализованный характер. Их удалось купировать после внутривенного введения ГК. Третья инфузия РТМ была завершена, от четвертой было решено отказаться. Третий курс терапии РТМ у данной больной проведен после 2,5 года немедикаментозной ремиссии в связи с обострением. Через 5 дней после инфузии 500 мг РТМ с премедикацией метипредом 500 мг у пациентки появились высыпания по типу крапивницы на коже верхних конечностей и туловища, которые купировались после внутривенного введения ГК. От второй инфузии РТМ было решено воздержаться. На данном этапе наблюдения полной деплеции В-клеток добиться не удалось (CD19+ 1,4%), однако у больной получен ПО на терапию.

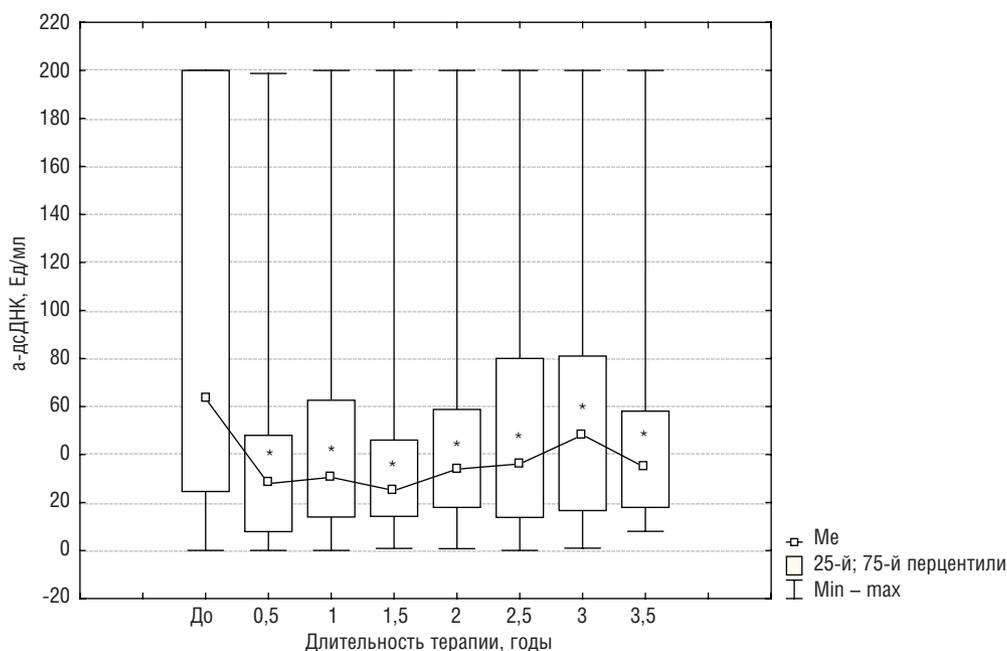


Рис. 6. Динамика а-дсДНК в общей группе больных на фоне терапии РТМ (* $p < 0,0003$)

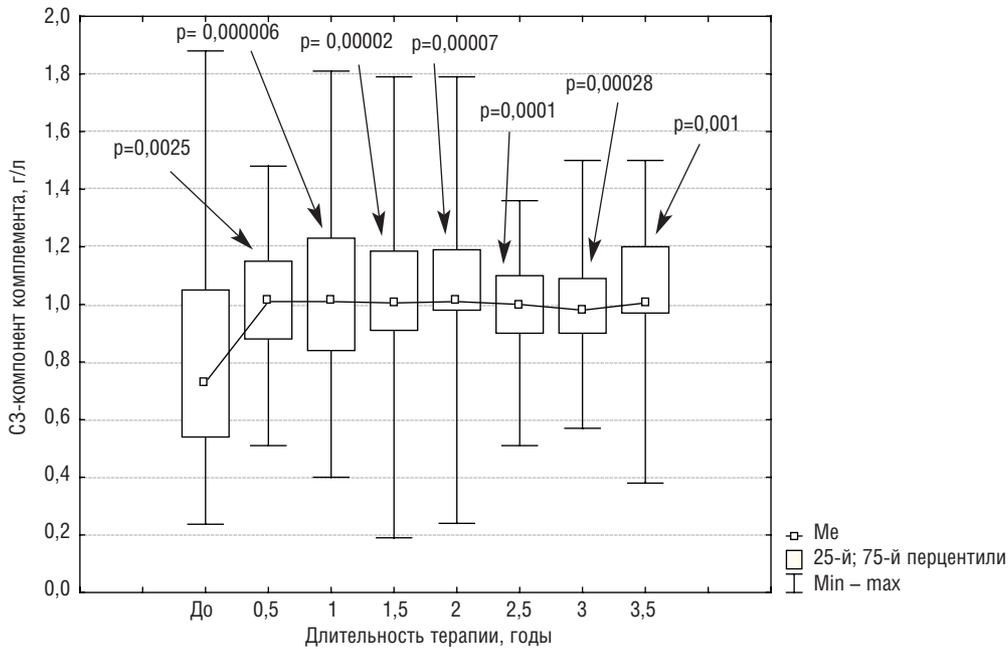


Рис. 7. Динамика С3-компонента комплемента на фоне терапии РТМ

У второй больной не был завершен второй курс РТМ, так как уже в начале введения 500 мг РТМ у нее появилось чувство нехватки воздуха, удушье, которое сопровождалось снижением АД до 80/50 мм рт. ст, хрипами в легких, падением сатурации кислорода до 85%. Введение препарата было прекращено, проводились реанимационные мероприятия. В дальнейшем появилась генерализованная сыпь, развился артрит. Второй курс РТМ проведен через 7 мес после первого курса; пациентка перенесла его хорошо, НР не наблюдалось.

Всего НР наблюдались у 18 (18,6%) из 97 больных, получавших РТМ (табл. 4). Наиболее часто встречались инфузионные реакции в виде кожного зуда, раздражения глотки и уртикарных высыпаний (27,7%). Они купировались либо после приостановления инфузии, либо после

снижения скорости введения РТМ и внутримышечного введения супрастина. Гриппоподобный синдром наблюдался у 4 больных. Он проявлялся лихорадкой, артралгиями, миалгиями, возникал через несколько дней после второй инфузии. Геморрагические высыпания на коже кистей, единичные – на туловище появились у одной пациентки после второго курса РТМ. Симптомы купировались после проведения ПТ ГК (рис. 9).

Обсуждение

По данным международных регистров и неконтролируемых исследований, продемонстрирована эффективность РТМ у больных СКВ, резистентной к стандартной терапии. Несмотря на растущий опыт применения РТМ при СКВ, в литературе мало данных о длительном наблю-

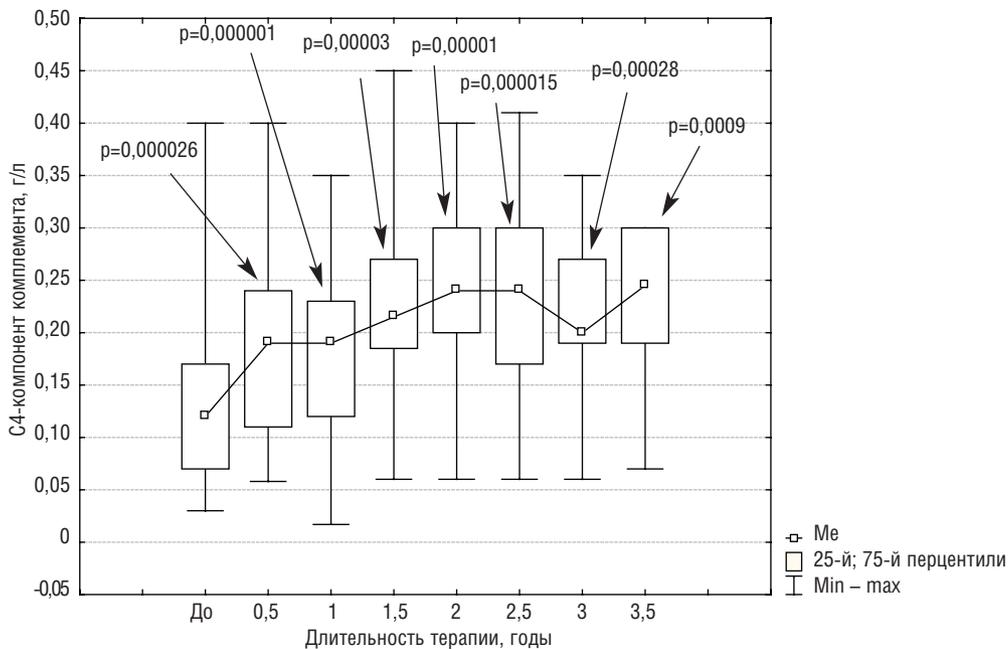


Рис. 8. Динамика С4-компонента комплемента на фоне терапии РТМ

Таблица 4 НР на фоне терапии РТМ (n=18)

НР	Число больных	
	п	%
Инфузионные реакции	5	27,7
Гриппоподобный синдром	3	16,7
Гриппоподобный синдром + тромбоцитопения	1	5,6
Тромбоцитопения	1	5,6
Бронхоспазм, артрит, крапивница	2	11
Крапивница	2	11
Крапивница, артриты	1	5,6
Геморрагические высыпания	2	11
Тендинит	1	5,6

дении больных после проведения терапии РТМ. В нашем исследовании РТМ получили 97 больных с рефрактерной к стандартной терапии ГК и цитостатиками СКВ. Медиана длительности наблюдения составила 18 [12; 36] мес. В связи с отсутствием стандартизованного метода применения РТМ у больных СКВ в нашем исследовании использовались различные терапевтические схемы. Наиболее часто РТМ вводился как при лимфомах: 4 еженедельные инфузии по 375 мг/м² РТМ [32], – или как при ревма-

тоидном артрите: две инфузии РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 нед [33].

По нашим данным, при длительном динамическом наблюдении повторные курсы РТМ показали высокую эффективность у больных с рецидивирующим течением СКВ, рефрактерной к проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. В течение 6 лет наблюдения эффект терапии РТМ получен у 84% больных после повторных курсов РТМ. Данные международных регистров Германии (GRAID), Франции (AIR) и Испании (LESIMAB), а также проведенные многочисленные неконтролируемые исследования подтверждают эффективность и безопасность применения РТМ у больных с рефрактерной к стандартной терапии СКВ [34–36].

Как показало наше исследование, после повторных курсов РТМ ПО наблюдается достоверно чаще, чем после одного курса лечения (p=0,05). В общей сложности обострения наблюдались у 24 (24,7%) больных. Ме промежуток до обострения составляла 12 [12; 24] мес после проведения терапии РТМ. Медиана срока восстановления числа В-лимфоцитов после первого курса РТМ у данной группы больных 6 [3; 12] мес. Сходные данные получены в исследовании К.Г. Smith и соавт. [37], которые зафиксировали обострение у 11 больных в среднем через 12 мес после лечения. У всех пациентов с обострением наблюдалось восстановление числа В-клеток периферической крови, кро-

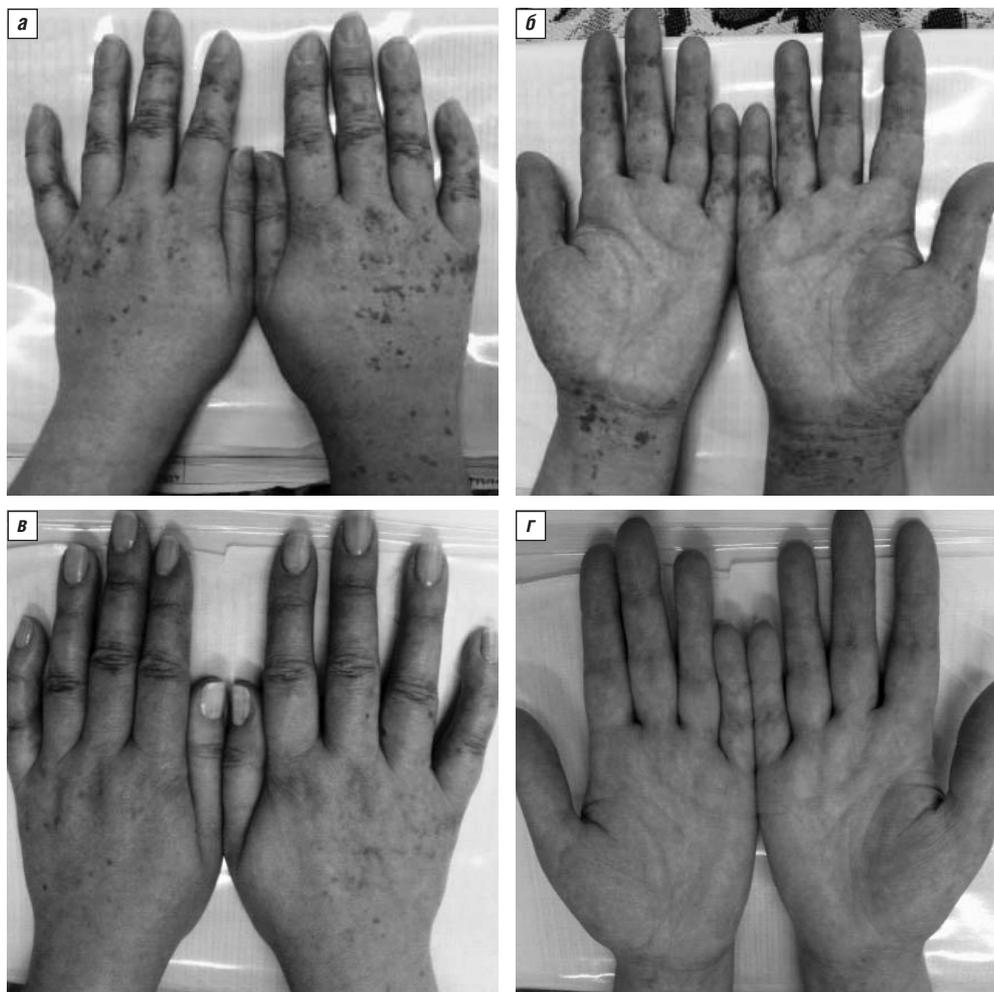


Рис. 9. Геморрагические высыпания на коже кистей после проведения второго курса терапии РТМ: а и б – после окончания второго курса РТМ, в и г – после проведения ПТ ГК

ме одной больной, у которой В-клетки не обнаруживались даже до начала терапии РТМ. Медиана периода между восстановлением В-клеток и первым обострением СКВ составила 6 [2; 26] мес.

Отмечено достоверное снижение индекса SLEDAI2K, которое сохранялось в течение 3,5 года. Снижение индекса SLEDAI2K на фоне терапии РТМ отмечено также в ряде других исследований [38, 39]. Уже к 3-му месяцу наблюдения отмечено достоверное уменьшение суточной дозы ГК, которое сохранялось в течение 3,5 года наблюдения. В исследовании М. Gottenberg и соавт. [40] наблюдалось достоверное снижение средней суточной дозы ГК с 27 до 8 мг/сут ($p=0,01$) через 10 мес после проведения терапии РТМ. Сходные данные описаны У. Така и соавт. [21].

При длительном динамическом наблюдении в течение 3,5 года отмечалось снижение концентрации а-дсДНК и повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента. Сходные данные получены и в других исследованиях [41, 42]. Также отмечено снижение концентрации иммуноглобулинов, однако эти показатели оставались в пределах нормальных значений. Кроме того, у 24 больных с изначально низкой концентрацией IgG на фоне терапии РТМ дальнейшего ее снижения не отмечено, а через год после лечения она существенно повысилась ($p=0,006$). В ряде исследований продемонстрировано, что терапия РТМ приводит к изменению концентрации различных аутоантител, но не влияет на уровень иммуноглобулинов крови [43–45]. Предположительно это результат неполного удаления В-лимфоцитов из центральных лимфоидных органов и продолжения синтеза антител длительноживущими плазматическими клетками в костном мозге.

Большинство наших больных как первый, так и повторные курсы РТМ переносили хорошо. В мультицентровом испанском регистре LESIMAB наблюдались 22 инфекционных НР и 9,3 инфузионных реакции на 100 пациенто-лет. Наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей (3,7 на 100 пациенто-лет), включая пневмонии (3,2 на 100 пациенто-лет), а также herpes zoster (3,2 на 100 пациенто-лет) и инфекции мочевого тракта (2,3 на 100 пациенто-лет), включая пиелонефрит (1,4 на 100 пациенто-лет) [34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22665>.
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587–96. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7).
3. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis.* 1955;1(1):12–32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(55\)90018-7](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(55)90018-7).
4. Cervera R, Khamashta MA, 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(5):299–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
5. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119(8):700–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.034>.
6. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, et al. Systemic lupus erythemato-

В нашем исследовании наиболее часто встречающимися инфекционными НР были инфекции дыхательных путей (у 7,2% в общей группе больных и у 24% в группе с инфекционными НР), инфекции мочевых путей (у 5,1% в общей группе больных и у 17,4% в группе с инфекционными НР), простудные заболевания (у 4,1% в общей группе и у 13,8% в группе с инфекционными НР), herpes zoster (у 3% в общей группе и у 10,3% в группе с инфекционными НР), абсцесс мягких тканей и гидраденит (у 2,1% в общей группе и у 7% в группе с инфекционными НР), редко встречались аспергиллез, разноцветный лишай, фурункулез.

Наиболее часто из НР встречались инфузионные реакции (у 5,1% в общей группе больных и у 27,7% в группе больных с НР), гриппоподобный синдром (у 3,1% в общей группе больных и у 16,7% в группе больных с НР). Реже наблюдались бронхоспазм, геморрагические высыпания, крапивница, тендинит. В исследовании Ф. Сатарано и соавт. [25] инфузионные реакции наблюдались у 58% больных, а инфекционные НР – у 26% больных.

Таким образом, по результатам многолетнего динамического наблюдения, терапия РТМ является высокоэффективным методом лечения больных СКВ с рефрактерностью к ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками. Введение РТМ приводит к достаточно быстрому и длительному снижению активности у 82% больных СКВ, что сопровождалось стойким снижением уровня а-дсДНК, нормализацией содержания компонентов комплемента, деплецией В-лимфоцитов и существенным снижением суточной дозы ГК. Отмечалась хорошая переносимость терапии РТМ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

7. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307081112>.
7. Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients – what have we learned so far? *Lupus.* 2013;22(12):1225–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313492872>.
8. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1182–9. DOI: [10.1002/art.30277](http://dx.doi.org/10.1002/art.30277).
9. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2000;165(10):5970–9.
10. Chambers SA, Isenberg DA. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus.* 2005;14(3):210–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2138oa>.
11. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52:371–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20857>.
12. Isenberg DA. Rituximab – it was the best of times, it was the worst of times. *Autoimmun Rev.* 2012;11(11):790–1. DOI: [10.1016/j.autrev.2012.02.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.005).

13. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10541>.
14. Lu TY, Ng KP, 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. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24341>.
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542–5. DOI:10.1093/rheumatology/kei080.
16. Eisenberg R, Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):20–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0042>.
17. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
18. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):942–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044487>. Epub 2005 Nov 3.
19. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.067124>. Epub 2007 Apr 5.
20. Patel DD. B cell-ablative therapy for the treatment of autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):1984–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10476>.
21. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):191–7. Epub 2007 Jun 20.
22. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011;20(7):709–16. DOI: 10.1177/0961203310395802. Epub 2011 Apr 8.
23. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215–26. DOI: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
24. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis – where do we stand? *Lupus.* 2013;22(4):385–92. DOI: 10.1177/0961203312471574.
25. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3586–92. DOI: 10.1093/ndt/gfq256. Epub 2010 May 11.
26. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow; 1972.]
27. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология. Москва: Медицина; 1989. 320 с. [Nasonova VA, Astapenko MG. *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 1989. 320 с.]
28. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288–91.
29. Соловьев СК, Торгашина АВ, Насонов ЕЛ. Эффективность ритуксимаба при системной красной волчанке. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С.153–62. [Solov'evSK, TorgashinaAV, NasonovEL. Efficiency of rituximab in systemic lupus erythematosus. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P.153–62.]
30. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(43):99–104.
31. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):61–4.
32. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs.* 1999;58(1):79–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199958010-00009>.
33. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002>. Epub 2006 Oct 26.
34. Fernandes-Nebro A, de la Fuente JM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446627>.
35. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2458–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27541>.
36. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus.* 2013;22(11):1142–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313503912>.
37. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. Remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2970–82.
38. Mendoza CA, Valdes RM, Orta EC, et al. Treating severe systemic lupus erythematosus with rituximab. An open study. *Rheumatol Clin.* 2009;5(4):147–52.
39. Perez MV, Castro BH, Saharopoulos OP, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1954>. Epub 2006 May 5.
40. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029694>.
41. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22505>.
42. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effect of rituximab-based depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. *Lupus.* 2013;22(9):932–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313497115>.
43. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20592>.
44. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10541>.
45. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei080>. Epub 2005 Sep 27.