

Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Александрова Е.Н.¹,
Александркин А.П.¹, Асеева Е.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анна Александровна Меснянкина;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Contact: Anna Mesnyankina;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Поступила 08.04.16

Цель – определить эффективность двойной анти-В-клеточной терапии у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались три пациента с достоверной СКВ, которые получали ритуксимаб (РТМ) в дозе 500–1000 мг, через 3 мес после окончания инфузий РТМ назначался белимуаб (БЛМ) из расчета 10 мг/кг 1 раз в месяц, всего 8 инфузий. Срок наблюдения – 1 год. Исходно и затем каждые 3 мес проводилась оценка эффективности и переносимости терапии, концентрации аутоантител, комплемента и субпопуляций В-лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. На фоне двойной анти-В-клеточной терапии наблюдалось значительное клиническое улучшение, не отмечалось признаков рецидива СКВ за весь период наблюдения, достигнута нормализация уровня лабораторных маркеров активности заболевания (концентрация антител к нативной ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента), а также стойкая деплеция аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток. У всех пациентов удалось снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон ко 2-му месяцу после завершения терапии.

Заключение. Двойная анти-В-клеточная терапия является новым перспективным методом лечения активной СКВ. Применение такой схемы способствует быстрому подавлению активности заболевания и длительному сохранению полученного эффекта, уменьшению риска развития тяжелых необратимых органических повреждений за счет снижения дозы ГК до минимальной.

Ключевые слова: системная красная волчанка; двойная анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб; белимуаб; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281–288.

DUAL THERAPY WITH BIOLOGICALS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aleksandrova E.N.¹, Aleksankin A.P.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine the efficiency of dual anti-B cell therapy in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE).

Subjects and methods. The clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology followed up three patients with significant SLE, who took rituximab (RTM) at a dose of 500–1000 mg, three months after completion of RTM infusions they received belimumab (BLM) calculated with reference to 10 mg/kg once monthly, a total of 8 infusions. The follow-up lasted 1 year. The efficiency and tolerability of the therapy and the concentrations of autoantibodies, complement, and B-lymphocyte subpopulations were estimated at baseline and then every 3 months.

Results and discussion. During dual anti-B cell therapy, there was considerable clinical improvement, no signs of recurrent SLE throughout the follow-up period, as well as normalization of laboratory markers for disease activity (the concentrations of antibodies against native DNA and complement components C3 and CD4) and persistent depletion of autoreactive B lymphocytes, plasma cells in particular. In all patients, the dose of glucocorticoids (GC) could be decreased to 7.5 mg/day calculated with reference to prednisolone at 2 months after the therapy was completed.

Conclusion. Dual anti-B cell therapy is a novel promising treatment for active SLE. This treatment regimen contributes to rapid suppression of disease activity, to long-term persistence of the obtained effect, and to reduced risk of severe irreversible organ damages, by minimizing the dose of GCs.

Key words: systemic lupus erythematosus; dual anti-B cell therapy; rituximab; belimumab; glucocorticoids.

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):281–288 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-281-288>

Введение

В течение нескольких десятилетий основным методом лечения системной красной волчанки (СКВ) оставалось назначение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Применение комбинированной терапии ГК и цитостатиками способствовало уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [1]. Однако, несмотря на изменение характера течения

СКВ и улучшение жизненного прогноза, назначение массивных доз ГК для купирования обострения и многолетнее применение средних доз с целью поддержания низкой активности привело к нарастанию числа необратимых органических повреждений и значительному снижению качества жизни больных [2, 3]. В 2014 г. группой ведущих ревматологов мира была сформулирована концепция современной терапии СКВ, целью которой является не только увеличение продолжительности жизни

ни, но и достижение ремиссии/минимальной активности, предотвращение развития необратимых органических повреждений, улучшение качества жизни, минимизация дозы ГК, а при возможности – их полная отмена [4, 5]. В связи с этим заманчивые перспективы «стероидозамещения» открывает эра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первым ГИБП, с успехом применяемым в лечении СКВ, является ритуксимаб (РТМ), назначение которого при высокой активности, поражении центральной нервной системы (ЦНС) и наличии нефрита оказалось высокоэффективным и малотоксичным [6, 7]. В 2010 г., после завершения клинических исследований, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США был зарегистрирован белимумаб (БЛМ) – первый ГИБП, разработанный для лечения СКВ [8]. Результаты клинических исследований и данные применения БЛМ в реальной клинической практике позволяют рекомендовать этот препарат для лечения больных СКВ с высокой и средней степенью активности, с преимущественным поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, с высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ обеспечивает не только подавление активности, но и стойкую ремиссию или низкую активность, а также возможность максимального снижения ежедневной дозы и даже отмены ГК [9–11].

Таким образом, важным элементом в совершенствовании терапии СКВ является разработка наиболее эффективных методов лечения, ориентированных не только на продление жизни больных, но и на улучшение ее качества, восстановление активности и работоспособности пациента. Для выполнения поставленных задач существуют два пути – создание новых таргетных препаратов и формирование принципиально новых схем терапии. Такая схема может включать последовательное применение двух ГИБП – быстрое снижение активности СКВ с помощью РТМ с последующим назначением БЛМ с целью поддержания эффекта и достижения ремиссии.

Перспективы такого лечения могут быть раскрыты благодаря детальному изучению механизмов действия препаратов и особенностей патогенетических факторов (субпопуляций В-лимфоцитов, ВLyS), на которые ориентирован каждый ГИБП. Так, известно, что у больных СКВ после применения РТМ, как правило, развивается деплеция В-лимфоцитов (CD20) с последующим существенным повышением в сыворотке крови концентрации ВlyS (BAFF) – основной мишени для БЛМ [12]. В недавно опубликованной работе L.M. Carter и соавт. [13] установлено, что после терапии РТМ наблюдается повышение уров-

ня BAFF. Полученные данные служат теоретическим обоснованием для проведения двойной анти-В-клеточной терапии у больных СКВ.

Материал и методы

Мы представляем описание случаев комбинированной анти-В-клеточной терапии у трех пациенток с СКВ высокой степени активности, которые наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На первом этапе в качестве индукционной терапии назначался РТМ 1000 мг, с последующим (через 3 мес) переходом на поддерживающее лечение БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц, в течение 8 мес. Срок наблюдения составил 1 год. При поступлении и во время каждого визита оценивали активность СКВ по SLEDAI-2K по следующему принципу: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая (SLEDAI 1–5 баллов), средняя (SLEDAI 6–10 баллов), высокая (SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокая активность (SLEDAI >20 баллов), определялся индекс повреждения SLICC (ИП SLICC). Исходно и затем каждые 3 мес всем пациенткам проводилось стандартное исследование общего анализа мочи, крови, иммунологических маркеров СКВ [антинуклеарного фактора (АНФ), антител (АТ) к н-ДНК, С3- и С4-компонентов комплемента], а также специфическое исследование субпопуляций В-лимфоцитов в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Субпопуляции В-клеток определялись методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных АТ к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Оценку результатов четырехцветного окрашивания В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter NAVIOS (Beckman Coulter, США). Для каждого анализа подсчитано 50 000 событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45+) и В-клеток (CD19+), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38, CD10 и CD138 проводили количественное измерение субпопуляций В-клеток (см. таблицу) [14].

Пациентка Ф., 20 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, хронического (по началу) течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K – 1–6 баллов), с поражением кожи (эритема-

Молекулярные маркеры субпопуляций В-лимфоцитов [14]

Субпопуляции В-лимфоцитов	Молекулярные маркеры	Норма, %	Норма, •10 ⁹ /л
В-лимфоциты CD19+	CD19+	8,7 [3,4; 14,3]	0,2 [0,1; 0,3]
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+	64,5 [51,0; 78,9]	0,1 [0,03; 0,2]
В-клетки памяти:	CD19+CD27+	2,2 [0,6; 4,7]	0,004 [0,0004; 0,01]
«непереключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD+	8,4 [2,1; 27,9]	0,01 [0,003; 0,06]
«переключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD-	13,6 [4,3; 27,1]	0,02 [0,01; 0,1]
Плазматические клетки	CD19+CD38+	0,1 [0,003; 0,2]	0,0001 [0; 0,0003]
Плазмобласты	CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-	0,2 [0,1; 0,7]	0,0003 [0,0001; 0,001]
Транзиторные В-клетки	CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-	0,07 [0; 0,2]	0,0001 [0; 0,0005]
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-	13,7 [3,7; 29,8]	0,02 [0,01; 0,1]

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

тозные высыпания, эритема Гатчинсона), слизистых оболочек (множественное язвенное поражение слизистой оболочки мягкого, твердого неба, щек, губ, энантема, хейлит), генерализованный кожный и дигитальный васкулит (осколчатые геморрагии, яркие ладонные, подошвенные капилляриты, синдром Рейно), полисерозиты (экссудативный перикардит, плеврит), иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента), АНФ (+). ИП SLICC/ACR – 1 (плевральный фиброз). Синдром Шегрена, паренхиматозный паротит, выраженной стадии. Сопутствующее заболевание: хронический пиелонефрит».

Заболела в 2011 г. (в возрасте 16 лет), когда появились боли в суставах кистей, коленных, локтевых суставах, лихорадка до 39 °С, лимфаденопатия, что послужило поводом для госпитализации. При обследовании выявлены эритема в форме бабочки, ладонные и подошвенные капилляриты, лимфаденопатия, экссудативный перикардит; АТ к н-ДНК >45 МЕ/мл (норма – 0–20 МЕ/мл), АНФ (+), АТ к Ro (АТ-Ro) >600 Ед/мл (норма – 0–25 Ед/мл), уровень АТ к циклическому гитруллинированному пептиду (АЦЦП) в пределах нормы, гемоглобин (Hb) – 102 г/л, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 53 мг/л (норма – 0–5 мг/л), ревматоидный фактор (РФ) – 586 МЕ/мл (норма – 0–15 МЕ/мл), госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в июле 2011 г. Проводилось лечение: преднизолон 50 мг/сут, пульс-терапия метипредом (суммарно 4,0 г), интраглобин 25 г, микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут. На фоне терапии нормализовалась температура, уменьшилась выраженность артралгий, перикардита, проявлений капилляритов. После выписки дозу преднизолона постепенно снизила до 10 мг/сут, продолжала прием ММФ 2 г/сут. В дальнейшем состоянии оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявляла.

Для уточнения диагноза в феврале 2013 г. впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, выявлен сопутствующий синдром Шегрена (паренхиматозный паротит, выраженной стадии). В анализах: АНФ – 1/640 h+sp, С4 – 0,09 г/л (норма – 0,1–0,4 г/л), С3 – 0,96 г/л (норма – 0,9–1,8 г/л) АТ-Ro >200 Ед/мл, АТ к La (АТ-La) – 53,3 Ед/мл (норма – 0–25 Ед/мл), РФ – 44,9 МЕ/мл, криоглобулины 2+, АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, СРБ <0,15 мг/л. Самочувствие оставалось удовлетворительным. Доза ММФ была снижена до 1000 мг/сут, добавлен гидроксихлорохин (ГХ) 200 мг/сут, продолжала прием преднизолона.

В декабре 2013 г. – обострение СКВ: высокая иммунологическая активность (АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, РФ – 68,7 МЕ/мл, АНФ – 1/1280 h+sp), артралгии, субфебрилитет, анемия. Обсуждался вопрос о присоединении к лечению ГИБП, однако обострение хронического пиелонефрита (лейкоцитурия, бактериурия) не позволило провести такую терапию. Пациентка выписана с рекомендациями: продолжить прием преднизолона 10 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, ГХ 400 мг/сут. В связи с неэффективностью терапии ММФ (по амбулаторной карте) препарат был отменен, к лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сут, который больная принимала в течение 4 мес (на фоне приема препарата развивается пятнисто-папулезная сыпь, что послужило поводом для его отмены). В это же время впервые в общем анализе мочи (ОАМ) обнаружен белок (0,7–1,7 г/л); лейкоцитурия (4–8 в поле зрения); от госпитализации пациентка отказалась.

В августе 2014 г. появились эритематозные высыпания в области декольте, спины, плеч, энантема твердого и мягкого неба, что послужило поводом для повторного обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Доза преднизолона увеличена с 10 до 30 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, возобновлен прием ММФ 2000 мг/сут, назначен лозап 25 мг/сут. В связи с высокой клинической и иммунологической активностью вновь обсуждался вопрос о назначении ГИБП, но терапия была отложена в связи с обострением хронического пиелонефрита. Однако в связи с сохраняющейся высокой активностью СКВ после курса антибактериальной терапии и полного купирования симптомов мочевой инфекции проведено пять сеансов плазмафереза с синхронным введением после каждой процедуры солумедрола (500, 500, 250, 250, 250 мг соответственно), с кратковременным эффектом. Несмотря на проведение активной терапии (преднизолон 30 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, ММФ 2000 мг/сут), прогрессировал генерализованный кожный и дигитальный васкулит (с поражением кожи лица, декольте, спины, плеч, ушей, стоп, ладоней, с образованием в области пальцев изъязвлений). Пациентка госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании отмечена высокая иммунологическая активность: АНФ – 1/640, АТ к н-ДНК – 36,3 МЕ/мл, гипокомплементемия, В-лимфоциты – 14,4%, повышение процентного и абсолютного количества наивных В-клеток (69% и $0,2 \cdot 10^9/л$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (40,4%; $0,1 \cdot 10^9/л$), в меньшей степени плазматических клеток (11,3%; $0,03 \cdot 10^9/л$). Общая активность заболевания по SLEDAI-2K – 16 баллов, в связи с чем 31.10.2014 г. инициирована терапия РТМ 1000 мг с премедикацией солумедролом 125 мг и последующим назначением дексаметазона 36 мг (суммарно 144 мг) и циклофосфана (ЦФ) 800, 400 и 200 мг (суммарно 1400 мг) в течение 4 дней с перерывом в 1–2 дня. На фоне проводимой терапии достигнута полная деплеция В-лимфоцитов. Значительно уменьшились явления васкулита.

С декабря 2014 г. по апрель 2015 г. доза преднизолона снижена с 25 до 15 мг/сут, ежемесячно получала инфузии ЦФ в дозах 400–600 мг. Активность заболевания не нарастала, однако полностью купировать симптомы СКВ не удалось: васкулит, эритематозные высыпания в области лица, живота, спины, энантемы слизистых оболочек и иммунологические изменения сохранялись (АНФ – 1/640 h+sp, С3 – 0,41 г/л, С4 – 0,058 г/л, криопреципитины+3), SLEDAI-2K – 14 баллов.

С января 2015 г. (через 3 мес после введения РТМ) на фоне терапии преднизолоном 15 мг/сут и ежемесячных инфузий ЦФ по 400–600 мг инициирована терапия БЛМ по стандартной схеме с премедикацией солумедролом (250 мг на инфузию). К 9-му месяцу наблюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (55,9%; $0,002 \cdot 10^9/л$) и двойных негативных В-клеток памяти (11,8%; $0,0005 \cdot 10^9/л$), наивных В-лимфоцитов (29,4%; $0,001 \cdot 10^9/л$), а к 12-му месяцу также возросла доля «непереключенных» В-клеток памяти (28%; $0,003 \cdot 10^9/л$). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне. К 12-му месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки наблюдается медикаментозная клиническая ремиссия СКВ, SLEDAI-2K – 2 балла (за счет низкого уровня С3-компонента комплемента). Пациентка продолжает получать преднизолон в дозе 7,5 мг/сут, лечение ЦФ и БЛМ прекращено (рис. 1–4).

Пациентка С., 16 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, острого (по началу) течения, в анамнезе: поражение кожи (эритематозные высыпания), суставов (полиартрит, артралгии), гематологические нарушения (изолированная положительная проба Кумбса), иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента), АНФ (+). Высокая активность по SLEDAI-2K – 10 баллов. ИП SLICC/ACR – 0».

С 2012 г. стали беспокоить боли в суставах кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, в течение трех предшествующих лет – явления фотодерматита. В октябре 2014 г. развился мигрирующий артрит мелких суставов кистей, крупных суставов, стойкие эритематозные высыпания в области лица и декольте.

В ноябре 2014 г. госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при обследовании АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, АНФ – 1/640h, С3 – 0,37 г/л, С4 – 0,022 г/л [содержание криопреципитинов, АТ-Ro, АТ-La, АТ к кардиолипину (аКЛ) IgG/IgM, В2-гликопротеину (аВ2-ГП) IgG/IgM – в пределах нормы], положительная проба Кумбса (+1, тепловые АТ). Данных, свидетельствующих о поражении почек, ЦНС, наличии васкулита, не получено. Установлен диагноз СКВ, назначен метипред 12 мг/сут, ГК 200 мг/сут. При определении субпопуляций В-клеток отмечено высокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов за счет наивных В-лимфоцитов (87,4%; $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$), плазматических клеток (14%; $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (9,6%; $0,07 \cdot 10^9/\text{л}$). В связи с высокой активностью заболевания, а также нежеланием пациентки принимать цитостатические препараты и увеличивать дозы ГК инициирована терапия РТМ 500 мг с премедикацией солумедролом 250 мг к 3-му месяцу наблюдения. На фоне терапии удалось полностью купировать клинические проявления заболевания, достигнута полная деплеция В-лимфоцитов, SLEDAI-2K – 4 балла за счет сохранения минимальной иммунологической активности.

Для того чтобы обеспечить возможность дальнейшего снижения дозы ГК, в апреле 2015 г. к терапии был добавлен БЛМ по стандартной схеме, всего выполнено 8 инфузий. К июню 2015 г. доза метипреда снижена до 4 мг/сут. К 12-му месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки сохранялась медикаментозная ремиссия, SLEDAI-2K – 2 балла (за счет сниженного уровня С3-компонента комплемента – 0,88 г/л). Пациентка продолжает получать метипред 4 мг/сут. К 6-му месяцу на-

блюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (61,9%; $0,007 \cdot 10^9/\text{л}$), наивных В-лимфоцитов (28,6%; $0,003 \cdot 10^9/\text{л}$). К 9-му месяцу сохранялись высокие значения наивных В-клеток (54%; $0,006 \cdot 10^9/\text{л}$), а к 12-му месяцу возросло количество «непереключенных» (28,1%; $0,003 \cdot 10^9/\text{л}$) и «двойных негативных» (18,8%; $0,002 \cdot 10^9/\text{л}$) В-клеток памяти с одновременным снижением доли «переключенных» В-лимфоцитов памяти (9,4%; $0,001 \cdot 10^9/\text{л}$). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне (см. рис. 1–4).

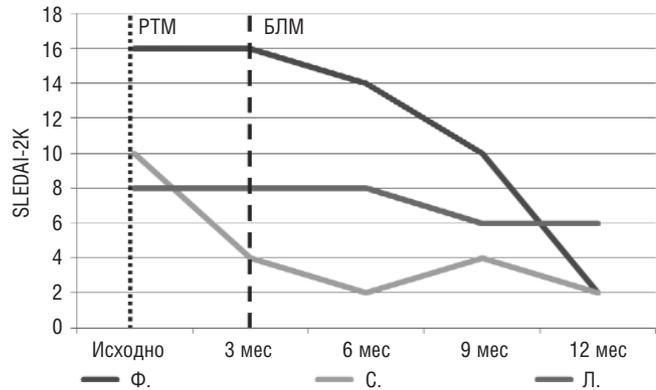


Рис. 1. Динамика активности СКВ по индексу SLEDAI-2K пациенток Ф., С. и Л. Короткая пунктирная линия – введение РТМ, длинная пунктирная линия – начало лечения БЛМ (здесь и на рис. 2, 4)

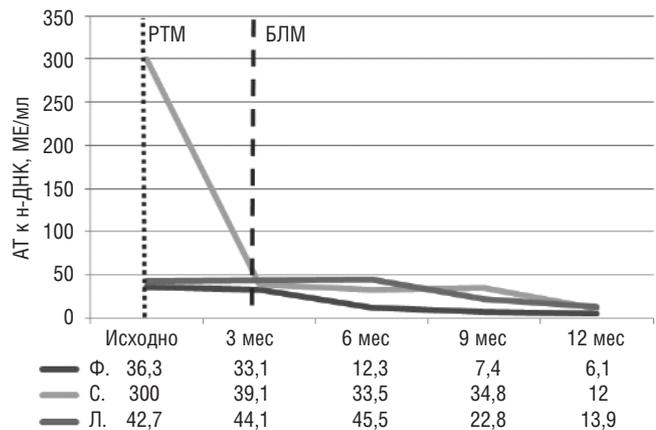


Рис. 2. Динамика концентрации АТ к н-ДНК в сыворотке крови у пациенток Ф., С. и Л.

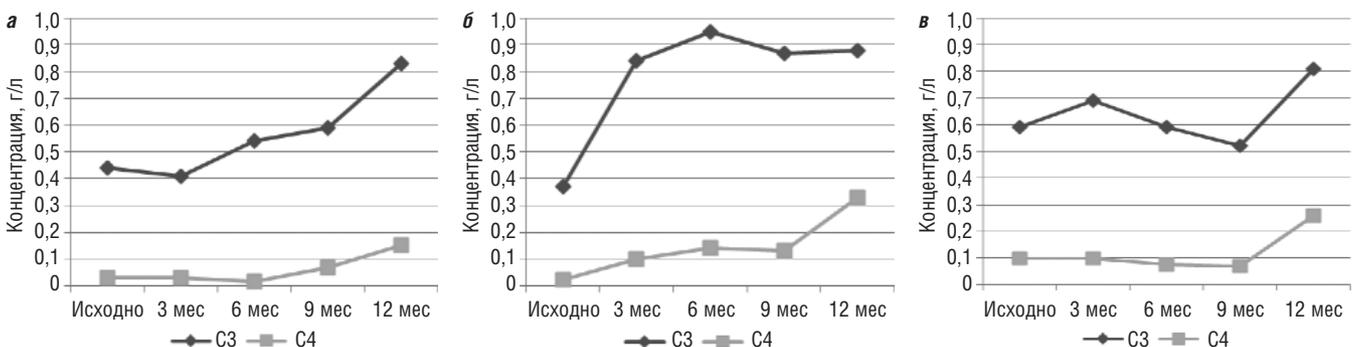


Рис. 3. Динамика концентрации С3- и С4-компонентов комплемента у пациенток Ф. (а), С. (б) и Л. (в) на фоне двойной анти-В-клеточной терапии

Пациентка Л., 20 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, хронического (по началу) течения, поражение кожи («бабочка», эритематозные высыпания, фотосенсибилизация, ливедо), слизистых оболочек (хейлит, энантема неба), суставов (артрит), серозных оболочек, иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента, АНФ+); в анамнезе: конституциональные нарушения (субфебрильная температура, лимфаденопатия). Средняя степень активности (SLEDAI-2K – 8 баллов). Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. ИП SLICC/ACR – 1 (ангиопатия сетчатки)».

Пациентка болеет с марта 2007 г.: фотосенсибилизация, эритема-«бабочка», сыпь на плечах, артрит межфаланговых суставов кистей, голеностопных суставов, ливедо нижних конечностей, субфебрилитет, повышенные уровни АТ к н-ДНК, АНФ, АТ-Ro, АТ-La. Установлен диагноз СКВ (без поражения почек, ЦНС). С 2007 г. находится на постоянной терапии ГК с максимальной дозой преднизолона 60 мг/сут, минимальной – 15 мг/сут. При снижении дозы преднизолона до 15 мг/сут отмечались обострения кожных проявлений СКВ, гингивит, лимфаденопатия. В качестве базисной терапии получала ГХ 400 мг/сут (с февраля 2012 г. по настоящее время), азатиоприн (январь 2008 г. – 50–100 мг/сут, с декабря 2011 г. по февраль 2012 г. – 50 мг/сут, с января по декабрь 2013 г. – 150 мг/сут) с недостаточным эффектом, ММФ 2 г/сут (январь 2014 г., с 9 апреля по июнь 2014 г.) с недостаточным эффектом, метотрексат 10 мг/нед (сентябрь 2014 г. – январь 2015 г.; на фоне лечения отмечалось повышение уровней печеночных ферментов). В 2011 г. проводилась пульс-терапия метипредом (1750 мг суммарно). Несмотря на проводимое лечение, наблюдались ежегодные обострения СКВ с преимущественным поражением кожи, суставов, слизистой оболочки полости рта, с 2012 г. высыпания стали носить полиморфный характер: от мелкопапулезной до крупной сливающейся эритемы с образованием кольцевидных элементов (в области лица, декольте, живота, спины, на руках), что требовало увеличения дозы ГК до 30–60 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в сочетании с различными цитостатическими препаратами. На фоне приема высоких доз ГК (>30 мг/сут) удавалось купировать кожные проявления СКВ.

С 2012 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Последнее обострение – с марта 2014 г., когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) вновь появились эритематозные высыпания >18%

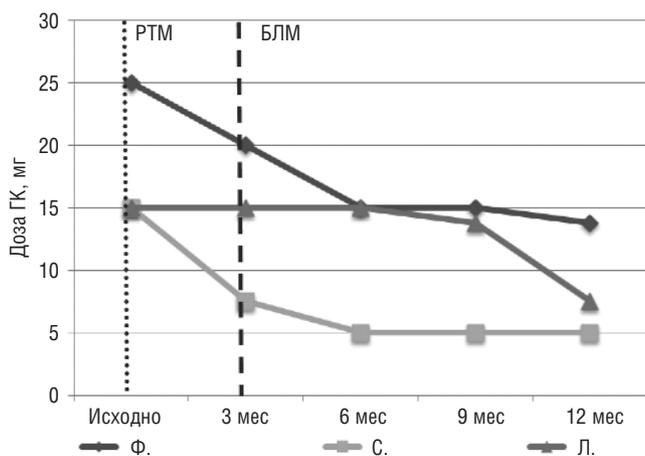


Рис. 4. Лечение ГК в пересчете на преднизолон за год наблюдения

площади поверхности тела, энантема полости рта, ливедо нижних конечностей, артрит, периодически лихорадка до 38,5 °С, отмечались гематологические нарушения (лейкопения). В анализах: АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, АНФ 1/640h+sp, С3 – 0,42 г/л, С4 – 0,06 г/л, АТ-Ro >200 Ед/мл, АТ-La >200 Ед/мл, СРБ – 2,7 мг/л, аКЛ IgG/IgM и волчаночный антикоагулянт – в пределах нормы. С учетом длительности приема высоких доз ГК, отсутствия возможности уменьшения дозы ниже 15 мг/сут, недостаточного эффекта цитостатиков и высокого риска развития необратимых органических повреждений у пациентки молодого возраста в апреле 2014 г. решено начать терапию БЛМ из расчета 10 мг на 1 кг массы тела (всего проведено 7 инфузий). На фоне терапии клинические проявления СКВ полностью купировать не удалось: сохранялись и рецидивировали высыпания, регистрировались эпизоды лихорадки, энантемы полости рта, АТ к н-ДНК – 42 МЕ/мл, АНФ – 1/640, С3 – 0,59 г/л, С4 – 0,1 г/л. Продолжала прием метипреда 12 мг/сут, к терапии добавлен метотрексат (в связи с повышением уровней печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормальных значений препарат отменен в январе 2015 г.).

В декабре 2014 г. в связи с сохраняющейся активностью СКВ и неэффективностью ранее проводимого лечения было решено инициировать терапию РТМ 1000 мг с последующим продолжением терапии БЛМ по стандартной схеме. При обследовании отмечено невысокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов (4,4%), наивных В-лимфоцитов (21,1%; $0,64 \cdot 10^9/л$), «переключенных» (30,5%; $0,03 \cdot 10^9/л$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (44,2%; $0,05 \cdot 10^9/л$). Через 12 мес после начала комбинированной анти-В-клеточной терапии наблюдалось снижение иммунологической активности (уменьшение количества АТ к н-ДНК до 13,9 МЕ/мл, увеличение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента), нормализация гематологических показателей, достигнута частичная деплеция В-лимфоцитов, уменьшение выраженности высыпаний и энантемы неба. У пациентки сохраняется незначительная активность СКВ: SLEDAI-2K – 6 баллов за счет высыпаний, энантемы и сниженного уровня С3-компонента комплемента (0,81 г/л), снижена доза ГК с трех до полутора таблеток в сутки; обострений СКВ за год наблюдения не отмечалось (см. рис. 1–4).

Результаты

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов под влиянием двойной анти-В-клеточной терапии. Изначально количество наивных В-лимфоцитов и субпопуляций короткоживущих плазматических клеток было значительно выше у пациентки С. с дебютом СКВ, которая ранее не получала ГК, цитостатики и ГИБП. Одновременно с этим выявлялась высокая иммунологическая активность. Однако тяжелых органических поражений у данной пациентки не было.

Процентное распределение базальных уровней субпопуляций В-лимфоцитов в целом было одинаковым у пациенток Ф. и С. без предшествующей терапии ГИБП (рис. 5). К 3-му месяцу у этих больных достигнута полная деплеция В-клеток с последующим их восстановлением через 6 и 9 мес, преимущественно за счет наивных В-клеток, «переключенных» и «двойных негативных» В-лимфоцитов памяти, а к 12-му месяцу, помимо вышеперечисленных изменений, отмечено увеличение числа «непереключенных» В-лимфоцитов памяти. Количество плазматиче-

ских клеток в течение всего года наблюдения оставалось низким. Раннее восстановление В-лимфоцитов после полной деплеции (через 6 мес) отмечено у пациентки С. с высоким базальным числом аутореактивных В-клеток. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после начала наблюдения не достигал исходных значений (рис. 6, 7).

У пациентки Л. базальная популяция В-лимфоцитов была ниже, что обусловлено проведением, до включения больной в наблюдение, годичного курса лечения БЛМ, на фоне которого отмечалась положительная динамика лабораторных показателей без улучшения клинической картины. Несмотря на снижение числа В-клеток, полной их деплеции после одного курса РТМ достигнуть не удалось. Примечательно, что, несмотря на проведение активной терапии, на протяжении 12 мес наблюдения сохранялись эритематозные высыпания и энантема слизистой оболочки полости рта, однако на фоне лечения отмечены уменьшение выраженности симптомов, а также полная нормализация клинических и иммунологических показателей крови.

Обсуждение

Механизмы действия РТМ и БЛМ различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-лимфоцитов. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, имеющие на своей поверхности мембранные CD20-антигены. Эффективность такой терапии с иммунологической точки зрения оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [15]. Ряд исследований позволили выявить особенности течения заболевания, которые ассоциировались с динамикой уровней субпопуляций В-лимфоцитов. Так, было высказано предположение, что раннее восстановление числа В-клеток наблюдается у пациентов с изначально высоким их количеством [16], а репопуляция до определенных уровней отдельных субпопуляций В-лимфоцитов, в частности В-клеток памяти и плазматических клеток, коррелирует с ранним обострением СКВ [17]. Предиктором выраженного снижения концентрации АТ к н-ДНК и увеличения концентрации С3-компонента комплемента у таких пациентов является отсутствие АТ к RNP, Sm, Ro, La [18]. Примечательно, что у пациентов, получавших РТМ, одновременно с деплецией В-лимфоцитов через 3–4 мес в плазме наблюдается существенное увеличение уровня BlyS [19].

БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзитные, наивные В-клетки и плазматические клетки, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [20]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов. Также хочется подчеркнуть, что лечение высокими дозами

ГК способствует нормализации уровня BlyS в сыворотке крови. Попытки снижения дозы препарата у части больных могут приводить к рецидиву СКВ за счет увеличения концентрации BlyS. Назначение ингибиторов BlyS позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания [21].

Таким образом, перекрывающие и дополняющие друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ могут способствовать более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток, снижению выработки широкого спектра аутоантител, длительному поддержанию достигнутого эффекта.

Поскольку оба ГИБП тем или иным образом направлены на подавление аутореактивных В-лимфоцитов, лечение с последовательным применением РТМ и БЛМ названо двойной анти-В-клеточной терапией.

О предполагаемой эффективности двойной анти-В-клеточной терапии сообщают Wei Yu Lin и соавт. [22], которые в экспериментах на (NZB/NZW)F1 мышах после лечения отмечали лучший эффект по сравнению с монотерапией. На основании проведенных исследований высказано предположение, что такая терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ за

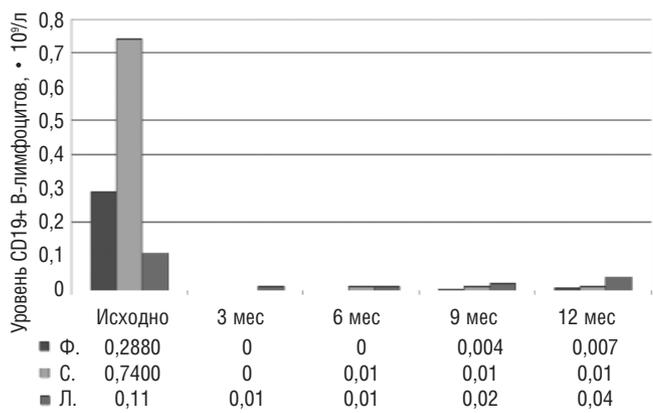


Рис. 5. Динамика CD19+ В-лимфоцитов пациенток Ф., С. и Л. на фоне терапии ГИБП

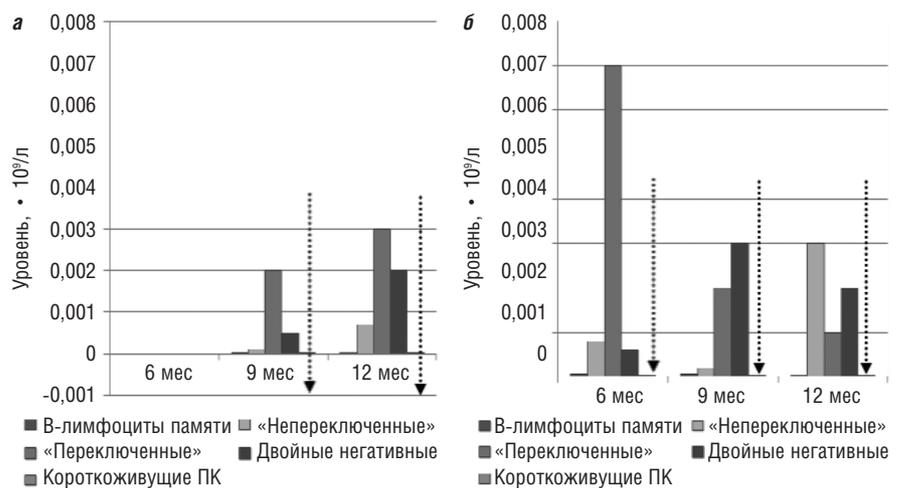


Рис. 6. Динамика В-лимфоцитов памяти и короткоживущих плазматических клеток (ПК) через 6–12 мес после начала терапии у пациенток Ф. (а) и С. (б). Уровень плазматических клеток после начала репопуляции оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)

счет наиболее эффективной деплеции тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток, включая В-клетки маргинальной зоны, плазмобласты и плазматические клетки, что способствует снижению выработки аутоантител и уменьшению инфильтрации почек активированными Т-клетками.

Теоретические предпосылки возможности комбинации РТМ и БЛМ при СКВ уже находят свое применение в реальной клинической практике. Так, Т. Краај и Т.В. Huizinga и соавт. [23] представили два клинических случая, где пациентам с явлениями люпус-нефрита (суточная протеинурия 8 и 9,8 г/сут соответственно) была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На этом фоне было достигнуто уменьшение протеинурии (соответственно 0,9 и 1,5 г/сут), концентрации АТ к дс-ДНК, увеличение С3-, С4-компонентов комплемента и стойкое снижение количества аутореактивных В-клеток. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI – 6–4). В другом исследовании S. De Vita и соавт. [24] продемонстрировали высокую эффективность комбинации последовательных курсов РТМ и БЛМ у больного с синдромом Шегрена, осложненным лимфомой и криоглобулинемическим язвенно-некротическим васкулитом. Стойкая регрессия лимфомы и полное купирование васкулита сохранялись в течение 3,5 года наблюдения; отмечены исчезновение криоглобулинов, нормализация уровней РФ, С4-компонента комплемента и ВАФФ в сыворотке крови. Комбинированная терапия у этой пациентки не сопровождалась неблагоприятными реакциями.

Заключение

Существующие данные пока не могут полностью отразить преимущества и недостатки такого лечения. Тем полезнее рассматривать каждый случай применения двойной

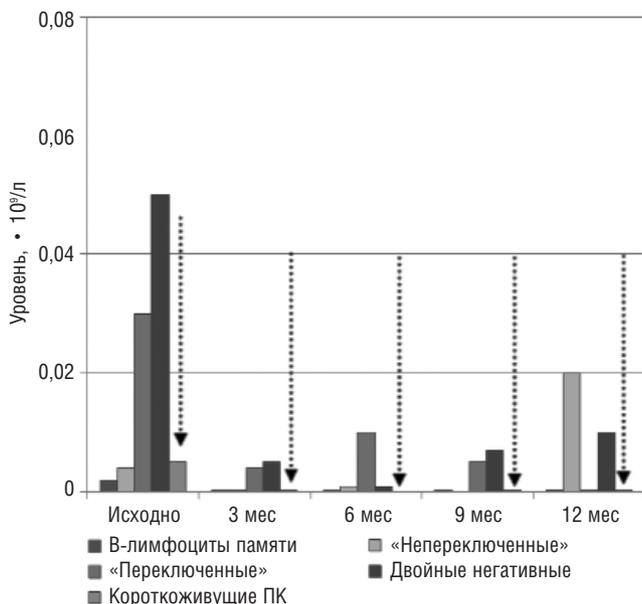


Рис. 7. Динамика В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток на фоне терапии ГИБП у пациентки Л. Уровень плазматических клеток после курса РТМ оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)

анти-В-клеточной терапии у больных СКВ с различными вариантами течения заболевания.

Несмотря на различия в истории развития, тяжести заболевания, двойная анти-В-клеточная терапия показала высокую эффективность у наших пациенток: наблюдалось улучшение клинической картины, лабораторных маркеров активности СКВ, в частности повышение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, стойкое снижение концентрации АТ к н-ДНК. У больной Ф. с проявлениями васкулита наблюдалась инфузионная реакция через сутки после введения РТМ, которая была купирована внутривенным введением ГК. Дальнейшая терапия этой пациентки с применением БЛМ и короткого курса цитостатических препаратов на фоне уже достигнутой благодаря приему РТМ деплеции аутореактивных В-лимфоцитов, полностью купировала клинико-лабораторные симптомы СКВ. Переносимость двойной анти-В-клеточной терапии после присоединения БЛМ была удовлетворительной у всех пациенток. В динамике инфузионных реакций не наблюдалось, тяжелых инфекций также не зарегистрировано. В течение года ни у одного больного не было признаков обострения, в результате чего нам удалось снизить дозу ГК у всех пациентов до полутора таблеток в сутки к 14–15-му месяцу после терапии ГИБП. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после начала наблюдения не достигал исходных значений. Несмотря на заметное увеличение числа В-лимфоцитов памяти к 6–9-му месяцу после курса лечения РТМ, уровень плазматических клеток оставался низким.

На основании полученных результатов можно предположить, что двойная анти-В-клеточная терапия ГИБП:

- обеспечивает значительное снижение активности СКВ;
- снижает риск обострения заболевания;
- способствует быстрому снижению дозы ГК, уменьшая тем самым риск развития необратимых органных повреждений;
- обеспечивает стойкое снижение числа аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток, благодаря перекрывающим и дополняющим друг друга механизмам действия РТМ и БЛМ;
- способствует быстрой и стойкой нормализации лабораторных маркеров активности заболевания (концентрации АТ к н-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента).

Таким образом, применение одновременно двух ГИБП в лечении пациентов с активной СКВ является новым перспективным методом терапии, способствующим быстрому подавлению обострения заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasoo S, Hughes GRV. Perspectives on the changing face of lupus mortality. *Autoimmun Rev*. 2004;3:415-7. doi: 10.1016/j.autrev.2004.06.005
2. Андрианова ИЛ, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):19-22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-35
3. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
4. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE Recommendations from the International task force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
6. Lan L, Han F, Chen J. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):731-44. doi: 10.1631/jzus.B1200057
7. Цянян 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):159-68 [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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
8. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/Ucm246489.htm>
9. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;7(3):1-8 [Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):33-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-11
10. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
11. Ginzler E, Wallace D, Merrill J. Disease control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(2):300-9. doi: 10.3899/jrheum.121368
12. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772
13. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074
14. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Александрова ЕН и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(6):30-3 [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Aleksandrova EN, et al. Determination of subpopulations of B-lymphocytes in peripheral blood by flow cytometry in healthy subjects and patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(6):30-3 (In Russ.)].
15. Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8-45 [Alexandrova EN, Novikov AA, Soloviev SK, et al. B-cells in autoimmune rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8-45].
16. Vallerskog 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. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016. Epub 2006 Oct 13.
17. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1177/0961203309350752
18. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub: 2009 Nov 27.
19. Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:167. doi: 10.1186/ar2076
20. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
21. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2012;54(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
22. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
23. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
24. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):490-4.