

Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой

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

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 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 (Sechenov 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 05.04.18

Цель исследования – изучить влияние различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая комбинированное лечение ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ), на активность системной красной волчанки (СКВ), оценить их эффективность и особенности воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета.

Материал и методы. ГИБП были назначены 54 пациентам с достоверным диагнозом СКВ, с высокой и средней степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, 40 из них получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ. Клиническое и лабораторное обследование проводилось всем больным на момент включения, а затем каждые 3 мес в течение года. Оценка результатов осуществлялась при помощи индексов SLEDAI-2K, BILAG, индекса обострения SFI (умеренное, тяжелое обострение), индекса ответа на терапию SRI.

Результаты и обсуждение. Назначение ГИБП у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. В группе РТМ оно было статистически достоверным ($p < 0,00001$), в группе БЛМ и РТМ+БЛМ статистический анализ не проводился в связи с небольшой численностью больных. Одновременно с этим отмечались прогрессирующее снижение содержания антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК) и повышение концентрации фракций комплемента С3 и С4 (в группах РТМ и РТМ+БЛМ; $p < 0,05$) в течение года наблюдения. На фоне терапии ГИБП через 12 мес выявлялось снижение уровня IgG ($p < 0,02$) и IgM ($p < 0,03$), однако в целом он оставался в пределах референсных значений. У 23 (42,6%) из 54 больных до начала терапии было зарегистрировано наличие необратимых органических повреждений. Увеличение индекса повреждений к 12-му месяцу отмечено только у пациентов, получающих РТМ, что, видимо, связано с применением более высоких доз глюкокортикоидов.

Заключение. Все три метода терапии ГИБП у больных СКВ продемонстрировали хорошую эффективность, выражающуюся в достоверном снижении клинической и лабораторной активности, которая оценивалась по SLEDAI-2K и уровням АТ к дс-ДНК, С3/С4-компонентов комплемента. Снижение уровня иммуноглобулинов не выходило за рамки референсных значений. Терапия БЛМ и РТМ+БЛМ обеспечивала возможность ведения пациентов на низких и средних дозах пероральных глюкокортикоидов, что способствовало не только уменьшению активности, но и снижению риска развития необратимых органических повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лечение; ритуксимаб; белимумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-309.

THE EFFICIENCY OF BIOLOGICAL THERAPY AND THE FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to investigate the effect of various biological agents (BAs), including combined treatment with rituximab (RTM) and belimumab (BLM), on the activity of systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate their efficacy and impact on some parameters of humoral immunity.

Subjects and methods. BAs were prescribed to 54 patients with a reliable diagnosis of SLE with high and medium activity according to SLEDAI-2K; 40 of them received RTM, 7 – BLM; 7 – combined therapy with RTM and BLM. Clinical and laboratory examinations were made in all the patients at the time of their inclusion and then every 3 months during a year. The results were assessed using SLEDAI-2K, BILAG index, Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI Flare index (SFI) (a moderate, severe exacerbation), and SLE Responder Index (SRI).

Results and discussion. At 3, 6, and 12 months after start of therapy, the use of BAs in all the patients resulted in a disease activity reduction. It was statistically significant ($p < 0.00001$) in the RTM group; and no statistical analysis was carried out in the BLM and RTM+BLM groups due to the small numbers of patients. At the same time, there was a progressive decrease in the levels of anti-double-stranded DNA (ds-DNA) antibodies (Abs) and an increase in the concentration of the complement fractions C3 and C4 in the RTM and RTM+BLM groups ($p < 0.05$) at one-year follow-up. After 12 months of therapy with BAs, there was a decrease in IgG ($p < 0.02$) and IgM ($p < 0.03$) levels; but overall it remained within the reference ranges. Prior to therapy, irreversible organ damages were recorded in 23 (42.6%) of the 54 patients. The increased damage index at 12 month was observed only in patients receiving RTM, which is probably due to the use of higher-dose glucocorticoids.

Conclusion. All three methods of therapy with BAs in SLE patients demonstrated good efficiency shown as a significant decrease in clinical and laboratory activity measures that were assessed by SLEDAI-2K and the levels of anti-ds-DNA and complement components C3 and C4. The decrease in immunoglobulin levels did not go beyond the reference values. Therapy with BLM and RTM+BLM allowed for managing patients with the low and average doses of oral glucocorticoids, which contributed to the reduction of not only the activity, but also risk of irreversible organ damages.

Keywords: systemic lupus erythematosus; treatment; rituximab; belimumab; biological agents.

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):302-309 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным клеточным компонентам с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

В основе развития заболевания лежат нарушения сложного процесса взаимодействия различных компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, ведущие к патологической активации Т- и В-клеток с последующей гиперпродукцией аутоантител. В последние годы получено много новых данных о роли различных субпопуляций В- и Т-лимфоцитов, цитокинов, дендритных клеток, интерферона (ИФН) 1-го типа и др. в развитии СКВ [2]. Полученные данные способствуют более глубокому пониманию особенностей формирования и течения заболевания, определяют создание новых препаратов. Большое значение для диагностики СКВ, оценки активности, прогноза, эффективности терапии имеет определение антител (АТ), секретируемых плазматическими клетками (ПК) [3, 4]. Наиболее информативным из этих показателей являются АТ к двуспиральной (дс) ДНК. В настоящее время они служат основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [5]. Определение концентрации АТ к дс-ДНК и компонентов комплемента используется для оценки активности СКВ, в том числе в рамках индекса SLEDAI-2К. Кроме того, наряду с клиническими признаками, она учитывается при оценке эффективности терапии [5, 6].

На уровень АТ влияют различные методы терапии, включая длительное применение высоких и сверхвысоких доз глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ) [5, 7–9].

Основой терапии СКВ являются ГК, которые с момента их внедрения в клиническую практику привели к увеличению выживаемости и радикальному снижению ранней летальности больных СКВ [10]. Однако необходимость использования высоких, сверхвысоких доз ГК, пульс-терапии (ПТ) в дебюте и при рецидивах заболевания, а также длительное применение средних доз с целью поддержания ремиссии заболевания, неадекватное назначение высоких доз приводят к развитию серьезных неблагоприятных реакций (НР), которые связаны с влиянием препарата на костно-мышечную систему, гомеостаз, эндокринную, сердечно-сосудистую систему и др. ГК в сочетании с активностью заболевания, частыми рецидивами и, нередко, тяжелым течением СКВ приводят к нарастанию риска развития необратимых органических повреждений [11, 12]. В то же время применение цитостатической терапии повлекло за собой увеличение риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени ограничивает их назначение при СКВ [13, 14].

В связи с этим представляется актуальным поиск путей предотвращения повреждения жизненно важных органов и развития необратимых органических повреждений, достижения ремиссии, сохранения стабильного течения СКВ, минимизации дозы ГК. Эти вопросы были частично решены благодаря внедрению ГИБП [15, 16].

На настоящий момент разработано два ГИБП, для лечения СКВ: РТМ, представляющий собой монокло-

нальные АТ к CD20, которые вызывают деплецию В-клеток, и БЛМ – моноклональные АТ, предотвращающие взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов. Эти препараты доказали свою эффективность у пациентов с тяжелой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ [17–19]. РТМ обеспечивал достаточно быстрое и длительное уменьшение активности заболевания, что сопровождалось стойким снижением уровня АТ к дс-ДНК и нормализацией содержания компонентов комплемента [17, 20].

БЛМ, воздействуя на BlyS, уменьшает В-клеточную гиперреактивность, тем самым снижая выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов и, как следствие, синтез АТ, что приводит к уменьшению активности СКВ [21]. Кроме того, такая терапия позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания, а также способствует предотвращению НР, обусловленных ГК [22]. Однако БЛМ, по сравнению с РТМ, действует более медленно и, согласно рекомендациям, не применяется у пациентов с активным поражением жизненно важных органов [16].

В последнее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения двух ГИБП с использованием РТМ для получения быстрого эффекта и последующим назначением БЛМ с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Перекрывающие друг друга механизмы действия препаратов должны способствовать подавлению большой группы субпопуляций В-лимфоцитов, уменьшению их активации, В-клеточной гиперреактивности и снижению уровней широкого спектра аутоантител [23, 24]. Еще одним важным основанием для применения такой комбинации служат данные исследований, доказывающие, что через 3–4 мес после введения РТМ наблюдается увеличение в несколько раз концентрации BlyS в плазме [21, 25], а под влиянием высоких доз ГК или БЛМ его содержание снижается. Опираясь на эти результаты, можно предположить, что совместное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания позволит не только быстро подавить активность, но и, благодаря действию БЛМ, сохранить достигнутый эффект, препятствовать развитию ранних рецидивов СКВ без назначения высоких доз ГК [26].

Целью настоящего исследования является изучение влияния РТМ и БЛМ на течение СКВ, оценка их эффективности и особенностей воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности заболевания по SLEDAI-2К (табл. 1). Причиной назначения ГИБП у 44 пациентов была неэффективность высоких доз ГК, циклофосфана (ЦФ) и других цитотоксиков, а у 10 пациентов с дебютом СКВ – высокая активность заболевания.

У 40 пациентов проводилась терапия РТМ в дозах от 500 до 2000 мг. Во время повторных визитов (через 3, 6, 9 мес) у 15 пациентов было осуществлено плановое введение РТМ в дозе 500–1000 мг. Семи больным назначался БЛМ в дозе 10 мг/кг массы тела ежемесячно. Они имели преимущественно поражения кожи, суставов и слизистых оболочек. Другим 7 больным проводилась комбинирован-

ная терапия РТМ и БЛМ. РТМ вводился в дозе 500–1000 мг, а через 3 мес назначался БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение 8 мес. Повторных курсов РТМ в течение периода наблюдения в этой группе больных не проводилось (табл. 2).

Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую иммуносупрессивные препараты, ГК, а при инициации ГИБП у 49 (90,7%) проводилась ПТ 6-метилпреднизолоном в дозе от 0,25 до 3 г. У пациентов, получавших РТМ, пероральная доза ГК варьировала от 50 до 5 мг/сут в пересчете на преднизолон, 8 из них принимали ≥ 30 мг/сут (высокие дозы), и медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] составляли 32,8 [30; 42,5] мг/сут. В целом по группе у пациентов, получавших РТМ, доза ГК равнялась 15 [10; 20] мг/сут. Больные, получающие терапию БЛМ, ввиду отсутствия активных тяжелых органных поражений, получали средние и низкие дозы ГК. Пациентам, получавшим комбинированную терапию РТМ и БЛМ, назначали средние и низкие дозы ГК от 20 до 5 мг/сут. У некоторых пациентов, ввиду развития поражения жизненно важных органов, применялись цитостатические препараты, включая ЦФ (коротким курсом), микофенолата мофетил (ММФ), а также метотрексат.

На момент включения и каждые 3 мес в течение года всем больным проводилось стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи и иммунологическое обследование (определение АТ

к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента, IgG, IgA, IgM). При необходимости проводились рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ). В динамике оценивались индексы SLEDAI-2K, BILAG, индекс обострения SFI (умеренное, тяжелое обострение) и ответа на терапию SRI. Индекс повреждения (ИП) SLICC определялся на момент включения и через 12 мес после назначения ГИБП.

Исходно, до назначения ГИБП, у 23 из 54 больных (42,6%) отмечалось наличие необратимых органных повреждений – SLICC ИП был больше 0 (от 1 до 5 баллов).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США), включая методы непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовался U критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Применялись также методы описательной статистики. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии ГИБП к 3-му месяцу наблюдения у всех пациентов отмечалось снижение активности заболевания, а к 6-му месяцу медиана индекса SLEDAI-2K составляла в группе РТМ 4 [2; 8], в группе БЛМ – 6 [4; 8], в группе РТМ+БЛМ – 4 [2; 8] и к 12-му месяцу – 4 [2; 4], 4 [2; 4], 4 [2; 4] балла соответственно. Подобные результа-

ты также были получены при подсчете BILAG (к 6-му месяцу – 1 [0; 9], 8 [1; 9], 2 [0; 9] и 12-му месяцу – 1 [0; 8], 1 [1; 5], 1 [0; 9]) в группах РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ соответственно (рис. 1).

Математическая обработка динамики SLEDAI-2K в группах БЛМ и РТМ+БЛМ не проводилась в связи с небольшим числом пациентов, однако наблюдалась отчетливое снижение активности во всех контрольных точках.

При оценке динамики иммунологических показателей крови у пациентов, получавших РТМ и РТМ+БЛМ, отмечалось постепенное снижение титров АТ к дс-ДНК и увеличение концентрации С3, С4 в течение года наблюдения (по дина-

Таблица 1 Характеристика пациентов, включенных в наблюдение

Показатель	РТМ (n=40)	БЛМ (n=7)	РТМ+БЛМ (n=7)
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [26,5; 45]	34 [30; 34]	21 [20; 29]
Пол, женщины/мужчины, n	37/3	7/0	6/1
Длительность заболевания, годы:			
0–5	27	5	4
>6	13	2	3
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [11; 20]	8 [8; 12]	10 [9; 16]
Активность по SLEDAI-2K, n:			
2-й степени	5	4	2
3-й степени	35	3	5
BILAG total, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [14; 25],	14,5 [9; 17],	17 [10; 18].
Поражение органов и систем, n (%):			
люпус-нефрит	16 (40)	0	1 (14,2)
нейролюпус	6 (15)	0	0
васкулит	8 (20)	0	1 (14,2)
поражение кожи	14 (35)	5 (71)	3 (42)
слизистые оболочки	15 (37,5)	3 (42)	4 (57)
артрит	19 (47)	5 (71)	4 (57)
серозит	15 (37,5)	1 (14,2)	1 (14,2)
гематологические нарушения	18 (45)	5 (71)	5 (71)
SLICC/ИП ≥ 1 , n (%)	17 (42,5)	2 (28,6)	4 (57)
Предшествующая терапия, n (%):			
не проводилась	5 (12,5)	1 (14,2)	3 (42)
ГК <30 мг/сут	9 (22,5)	2 (28,6)	0
ГК ≥ 30 мг/сут	26 (65)	4 (57)	4 (57)
ПТ ГК	21 (52,5)	4 (57)	4 (57)
ПТ ЦФ	15 (37,5)	0	1 (14,2)
ММФ	6 (15)	1 (14,2)	3 (42)
противомаларийные препараты	24 (60)	3 (42)	3 (42)
ВВИГ	4 (10)	1 (14,2)	3 (42)
ГИБП (РТМ)	5 (12,5)	1 (14,2)	2 (28,6)

Примечания. ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Таблица 2 Повторные введения РТМ у пациентов первой группы во время визитов после инициации терапии, n

Визит, через	Повторные инфузии РТМ	
	500 мг	1000 мг
3 мес	2	1
6 мес	6	4
9 мес	2	4
12 мес	1	1

мике концентрации АТ к дс-ДНК, С3, С4 – $p < 0,05$ для пациентов, получавших РТМ). Однако у пациентов, получавших комбинацию РТМ и БЛМ, увеличение уровней компонентов комплемента происходило медленнее. У этих больных в момент включения в исследование содержание компонентов комплемента было в 2 раза ниже, чем у пациентов, которым проводилось лечение РТМ, и соответствовало: С3 – 0,44 [0,37; 0,48] и 0,69 [0,52; 0,69] г/л, С4 – 0,045 [0,03; 0,75] и 0,09 [0,06; 0,14] г/л. Тем не менее к 12-му месяцу у всех больных наблюдалось увеличение концентрации С3 – до 0,83 [0,71; 0,88] и 0,92 [0,74; 1,06] г/л; С4 – 0,15 [0,12; 0,33] и 0,25 [0,1; 0,24] г/л (рис. 2).

В группе БЛМ также выявлялось снижение уровня АТ к дс-ДНК за год наблюдения. Динамика носила волнообразный характер с периодами нарастания и снижения как титров АТ к дс-ДНК, так и уровней компонентов комплемента, однако к 12-му месяцу выявлена отчетливая положительная динамика этих показателей. У одной пациентки, получающей БЛМ, сохранялась активность СКВ (SLEDAI-2K – 8–6 баллов) за счет поражения кожи и слизистых оболочек, высокой иммунологической активности в течение 9 мес наблюдения. До включения в исследование ей назначался метотрексат (недостаточная эффективность, нарастание уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ – и аспартатамино-трансферазы – АСТ), азатиоприн (недостаточная эффективность), ММФ (недостаточная эффективность, аллергическая реакция), ПТ ЦФ (недостаточная эффективность, нарастание уровня АЛТ/АСТ), ПТ 6-метилпреднизолоном, доза пероральных ГК длительное время составляла 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), а попытки снижения дозы ГК приводили к обострению СКВ. Проведение комбинированной терапии РТМ+БЛМ у этой пациентки привело к улучшению клинической симптоматики СКВ (уменьшение кожных высыпаний, энантемы слизистой оболочки рта), нормализации содержания АТ к дс-ДНК, нарастанию концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, а также снижению дозы пероральных ГК до 7,5 мг/сут к 12-му месяцу наблюдения без развития нового обострения.

Применение ГИБП оказывало влияние на концентрацию иммуноглобулинов различных классов. У всех

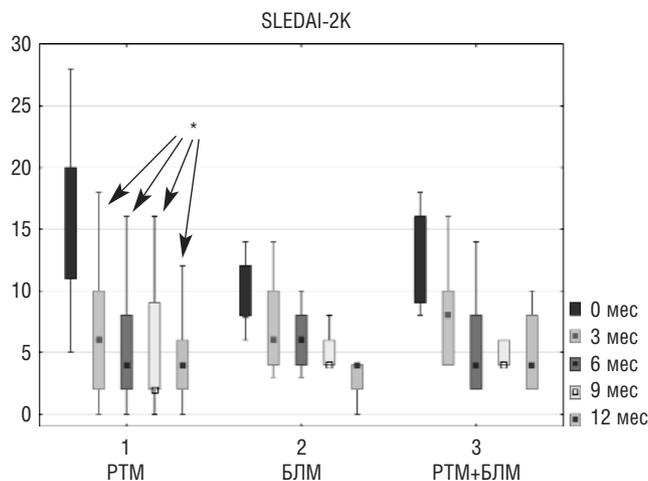


Рис. 1. Динамика индекса SLEDAI-2K на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения. * – $p < 0,00001$

больных СКВ лечение ГИБП приводило к снижению концентрации IgG (исходно – 13,15 [9,8; 15,9], 15,2 [13,2; 19,1], 19 [16,1; 21] г/л, через 12 мес – 11 [8,7; 14,7] г/л ($p < 0,02$), 9,3 [9,8; 11], 10,8 [7,75; 14] г/л соответственно для РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ), однако медианы значений этого показателя оставались в пределах нормы (рис. 3). Также выявлялось снижение IgM во всех группах (исходно – 1,3 [0,8; 2,3], 0,85 [0,55; 0,9], 1,7 [1; 6] г/л, через 12 мес – 0,7 [0,4; 1,3] ($p < 0,03$), 0,4 [0,3; 1,2], 0,45 [0,3;

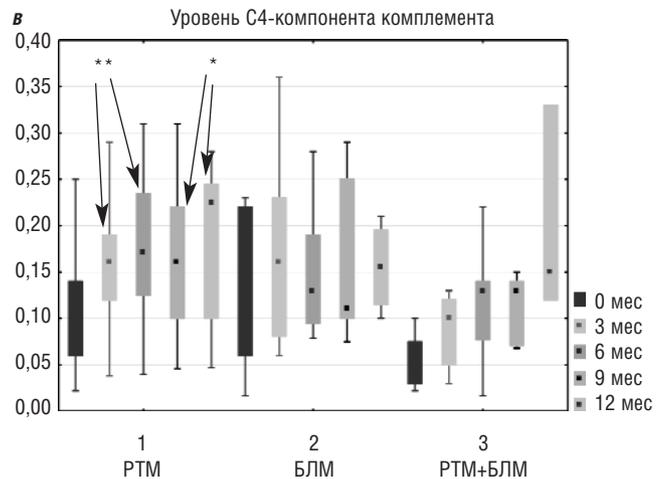
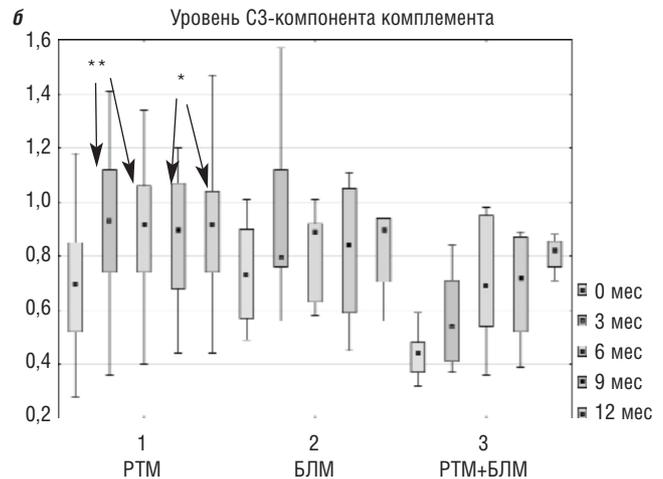
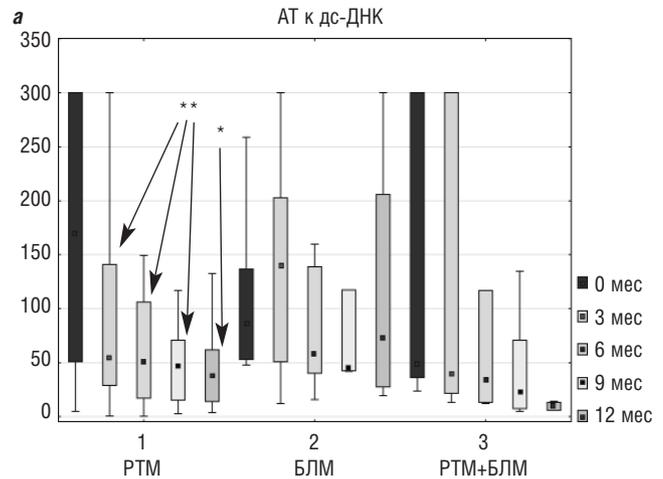


Рис. 2. Динамика уровня АТ к дс-ДНК (а), С3- (б), С4- (в) компонентов комплемента на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения. * – $p < 0,02$; ** – $p < 0,0007$

0,55] г/л для пациентов, получавших РТМ, БЛМ и комбинированное лечение соответственно; см. рис. 3). Несмотря на достоверное снижение уровней иммуноглобулинов, частота развития инфекций была низкой. У 13 из 54 пациентов (24%) были зафиксированы признаки инфекции (преимущественно герпес, бронхиты, в меньшей степени – мочевиная инфекция, у одного пациента – пневмония), 10 из них получали РТМ, двое – БЛМ, один – комбинированную терапию. Только у четырех из этих пациентов выявлялось снижение уровня IgG или IgM. Концентрация IgA во всех группах соответствовала нормальным показателям.

В течение первых 3 мес терапия ГК практически не менялась ни в одной группе. К 6-му месяцу доза пероральных ГК снижена практически на четверть у пациентов из группы РТМ, получавших исходно высокие и средние дозы ГК, а также в группе БЛМ и комбинированной терапии. К 12-му месяцу медиана дозы пероральных ГК во всех трех группах составляла ≤10 мг. В группе РТМ в связи с обострением СКВ на сроках 6, 9 и 12 мес потребовалось проведение дополнительной терапии с применением повторных курсов РТМ у 8 человек (20%), ПТ ГК – у 2 (5%), ПТ ЦФ – у 1 (2,5%), присоединение ММФ – у одного; доза пероральных ГК не менялась.

На рис. 4, б отображена динамика дозы пероральных ГК на фоне лечения РТМ. Эти больные были разделены на три подгруппы в зависимости от исходной дозы ГК (высокая, средняя и низкая). Представлена также динамика дозы ГК у пациентов, получавших БЛМ и сочетание РТМ+БЛМ. Эти данные демонстрируют, что применение комбинированной терапии позволяло поддерживать дозу ГК на низком уровне (см. рис. 4).

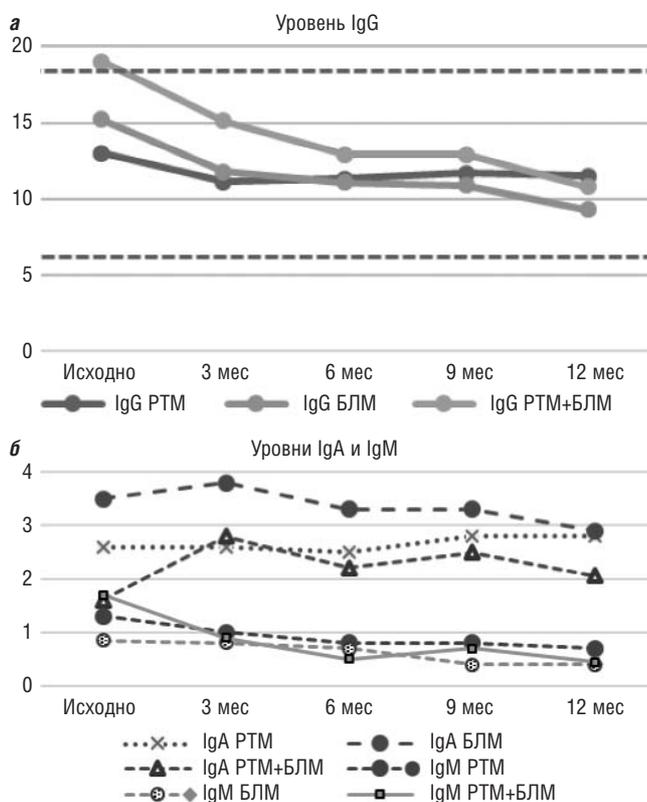


Рис. 3. Динамика концентрации IgG (а), IgA и IgM (б) на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения, Ме, г/л

В группе РТМ к 12-му месяцу зарегистрировано увеличение числа больных с признаками необратимых изменений, а также увеличение ИП у пациентов, уже имеющих органические повреждения, что, вероятно, ассоциировано с терапией высокими и средними дозами ГК (табл. 3). В группах БЛМ и РТМ+БЛМ нарастания ИП SLICC не отмечалось.

Обсуждение

В начале XXI в. сформировалось новое направление лечения СКВ – таргетная терапия с применением ГИБП [27, 28]. Основной мишенью этих препаратов при СКВ являются В-лимфоциты [29]. В нескольких открытых клинических исследованиях было показано, что анти-В-клеточная терапия у больных СКВ безопасна и эффективна, в том числе и при волчаночном нефрите [30, 31]. Несмотря на то что РТМ пока не зарегистрирован в терапии СКВ, Американская коллегия ревматологов (ACR) и Европейская антиревматическая лига (EULAR) / Европейская почечная ассоциация и Европейская ассоциация диализа и трансплантации (ERA-EDTA), Ассоциация ревматологов России (АРР) и другие национальные ассоциации ревматологов рекомендуют использовать РТМ при отсутствии эффекта стандартной терапии

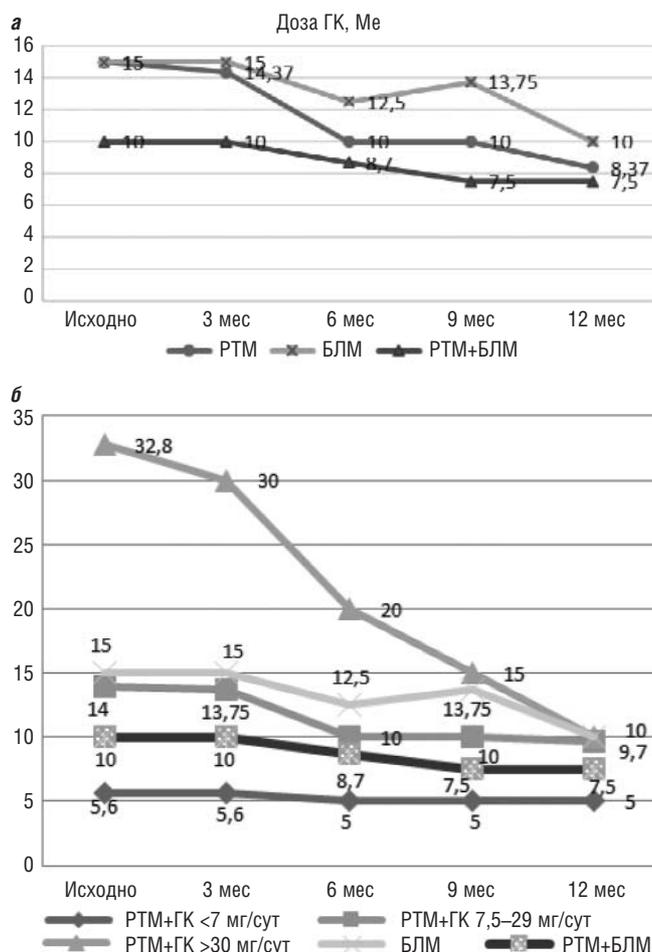


Рис. 4. Динамика дозы пероральных ГК у пациентов, получающих РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ (а, б). Среди пациентов, получавших РТМ, выделены три подгруппы в зависимости от исходной дозы ГК (высокая, средняя, низкая). Представлены медианы значений

Таблица 3 Развитие необратимых органных повреждений за время наблюдения и исходная дозировка ГК

Терапия	SLICC (ИП)						Исходная доза пероральных ГК, п		
	исходно		через 12 мес				высокие дозы	средние дозы	низкие дозы
	Ме	n	Ме	n					
			всего	впервые появившиеся органные повреждения	нарастание ИП				
РТМ	2	17	2,5	18	1	6	4	14	–
БЛМ	1	2	1	2	–	–	–	2	–
РТМ+БЛМ	1	4	1	4	–	–	–	3	1

Примечание. Для каждой группы были подсчитаны медианы ИП у пациентов, имеющих необратимые органные повреждения исходно и через 12 мес. В правой части таблицы для пациентов, имеющих ИП, указана доза пероральных ГК на момент включения больных в исследование.

у больных СКВ [30, 32, 33]. Другой ГИБП – БЛМ, эффективность которого подтверждена в масштабных клинических исследованиях, – официально зарегистрирован для лечения СКВ. Различные по механизму действия, однако имеющие одну конечную цель – В-лимфоциты, РТМ и БЛМ с недавних пор занимают ключевое место в современной терапии СКВ [34]. В нашем исследовании представлен опыт применения РТМ и БЛМ, а также комбинации РТМ+БЛМ, продемонстрированы особенности их влияния на гуморальный иммунитет и течение заболевания, отмечены предполагаемые перспективы терапии ГИБП при СКВ.

Терапия ГИБП у больных СКВ оказалась эффективной, отмечено снижение как клинической, так и иммунологической активности заболевания после 3 мес лечения, а также дальнейшее нарастание клинического эффекта и снижение иммунологической активности в течение последующего периода наблюдения. РТМ и БЛМ различаются между собой по скорости достижения клинического эффекта и влиянию на показатели иммунологической активности. Наши данные подтверждают хорошую эффективность БЛМ у пациентов с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ приводила к постепенному снижению уровня АТ к дс-ДНК и повышению содержания комплемента в сыворотке крови, более выраженному к 12-му месяцу. В то же время положительная динамика клинических проявлений СКВ наблюдалась уже к 3-му месяцу с последующим нарастанием эффекта, что согласуется с нашими более ранними данными [35, 36] и результатами применения БЛМ в реальной клинической практике. Так, по данным С.Е. Collins и соавт. [22], применение БЛМ у 501 больного СКВ приводило к медленному развитию клинического эффекта после 6–12 мес терапии.

У пациентов, получавших РТМ и комбинированное лечение, наблюдалась более высокая активность СКВ, чем у тех, кому проводилась монотерапия БЛМ. Назначение РТМ приводило к быстрому снижению активности, уровня АТ к дс-ДНК, повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Полученные нами данные согласуются с результатами S. Iwata и соавт. [37], применявших РТМ для лечения 63 пациентов с СКВ, рефрактерных к стандартной терапии. Авторы отметили быстрое и длительное (1 год) снижение активности (SLEDAI и BILAG; $p < 0,0001$), уровня АТ к дс-ДНК (с 35,7 до 9,4 Ед/мл), повышение уровня комплемента (с 39,2 до 46,5 Ед/мл) и уменьшение дозы преднизолона ($p < 0,0001$). Проведенный авторами

мультивариантный анализ выявил предикторы развития эффекта РТМ – изначально высокий уровень АТ к дс-ДНК и небольшую давность СКВ. Особый интерес представляют полученные нами данные о применении комбинации РТМ+БЛМ. В доступной нам литературе мы обнаружили две публикации с описанием результатов комбинированной терапии РТМ и БЛМ. Так, Т. Краај и соавт. [38] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием люпус-нефрита с протеинурией > 8 г/сут была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии ниже 1,5 г/сут, увеличение содержания С3-, С4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дс-ДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI-2К 6–4 балла). В работе E. Simonetta и соавт. [39] также было отмечено, что последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентки с люпус-нефритом способствовало более эффективному подавлению активности СКВ благодаря ингибированию ВLyS при использовании БЛМ на фоне В-клеточной деплеции, достигнутой после введения РТМ. В недавно опубликованной работе R. Gualtierotti и соавт. [40] также продемонстрирован отличный результат комбинированного лечения РТМ+БЛМ у трех больных СКВ. В настоящий момент ведутся два перспективных клинических исследования (NCT02260934; NCT02284984), целью которых является определение эффективности последовательного применения РТМ и БЛМ у больных СКВ.

Терапия ГИБП влияет на концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов. Так, в работе L. Watson и соавт. [20] после одного курса РТМ отмечалось достоверное снижение концентрации IgG, IgM, а после нескольких курсов – и IgA. Длительное применение БЛМ также ассоциируется со снижением концентрации иммуноглобулинов. В исследовании J.T. Merrill и соавт. [41] было отмечено снижение в большей степени IgM, чем IgG и IgA, и в дальнейшем медиана этих показателей продолжала снижаться. Также было продемонстрировано наличие у группы больных выраженной гипогаммаглобулинемии, однако убедительных данных, свидетельствующих об ассоциации таких изменений с высоким риском развития тяжелой инфекции, не было получено и терапия была продолжена. В нашем наблюдении РТМ также влиял на концентрацию IgG и IgM, однако она в большинстве случаев оставалась в пределах референсных зна-

чений. Наибольшее влияние на уровень IgM оказывал БЛМ. Концентрация исследуемых показателей снижалась до нижней границы нормы в группах БЛМ и комбинированной терапии, что отмечалось к 12-му месяцу наблюдения. Тем не менее только у 4 пациентов с низкой концентрацией иммуноглобулинов было зафиксировано наличие инфекций и у одного из них выявлялась пневмония, остальные 9 пациентов с признаками инфекции имели нормальную концентрацию IgG, IgA, IgM в периферической крови.

Принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность ведения больных на средних и низких дозах ГК на протяжении всего периода наблюдения, с момента назначения ГИБП. Среди пациентов, получавших такую терапию, обострение СКВ зафиксировано только в одном случае и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 нед. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является возможность снижения риска развития необратимых органных повреждений. В нашем исследовании при использовании БЛМ и комбинированной терапии нарастания ИП не было отмечено. I.N. Vguse и соавт. [42] при длительном наблюдении также отметили, что на фоне лечения БЛМ выявлялась низкая частота возникновения необратимых повреждений органов и от-

мечался низкий риск ее нарастания у пациентов, уже имевших ИП.

Таким образом, последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, с поражением жизненно важных органов позволяет не только достичь быстрого ответа, но и сохранить достигнутый эффект с тенденцией к дальнейшему снижению активности СКВ. Помимо этого, полученные результаты исследования позволяют сделать предположение, что применение комбинированной терапии позволяет снизить частоту обострения и минимизировать риск появления необратимых органных повреждений благодаря ведению больных на низких и средних дозах ГК.

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. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
2. Schreiber K, Nocturne G, Corne C, et al. Lymphocytes as biomarkers of therapeutic response in rheumatic autoimmune diseases, is it a realistic goal? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Oct;53(2):277-90. doi: 10.1007/s12016-017-8614-7. Review.
3. Yaniv G, Twig G, Shor DB, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015 Jan;14(1):75-9. PMID: 25449682. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
4. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, et al. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1;56:i32-i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
5. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
6. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):47-62, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.007
7. Kim SS, Kirou KA, Erkan D, et al. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Adv Chronic Dis.* 2012 Jan;3(1):11-23. doi: 10.1177/2040622311424806
8. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1;56 Suppl 1:i114-i122. doi: 10.1093/rheumatology/kew406
9. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Dec;47(3):384-96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010. Epub 2017 May 5.
10. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus.* 2017 Jan 1;961203317739129. doi: 10.1177/0961203317739129
11. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Sep 13;14(1):137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8
12. Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jul;31(7):1053-7. doi: 10.1093/ndt/gfw068
13. 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 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
14. 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
15. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Jul;39(7):1479-506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
16. Tesar V, Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus – an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Jul;17(7):901-8. doi: 10.1080/14712598.2017.1324846
17. Guerreiro CS, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Mar;9(3):75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474
18. Fernandez-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carren L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012; 21:1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627

19. Mota P, Reddy V, Isenberg D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jul;13(7):667-76. doi: 10.1080/1744666X.2017.1259068. Epub 2016 Nov 25.
20. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
21. Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):623-33. doi: 10.1080/1744666X.2017.1291343
22. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
23. 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
24. 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.
25. Carter LM, Isenberg DA. 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 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074. MR.PMID:23839909
26. 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):281-8 [Mesnyankina AA, Solov'yev 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):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
27. Liossis S-NC, Staveri C. B Cell-Based Treatments in SLE: Past Experience and Current Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:78. doi: 10.1007/s11926-017-0707-z
28. Wallace DJ. The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Oct;11(10):616-20. doi: 10.1038/nrrheum.2015.86
29. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov 22;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
30. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
31. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):154-63. doi: 10.1111/1756-185X.12463
32. Touma Z, Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000239. doi: 10.1136/lupus-2017-000239
33. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
34. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013;11:88. doi: 10.1186/1741-7015-11-88
35. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
36. 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*. 2013;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
37. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;1:961203317749047. doi: 10.1177/0961203317749047
38. 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
39. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
40. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27. [Epub ahead of print].
41. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
42. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119