

Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹,
Демидова Н.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
¹Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Цель исследования — определение эффективности последовательной (комбинированной) терапии с применением ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 12 пациентов с достоверной СКВ высокой и средней степени активности. У 6 из них отмечались кожно-суставные проявления, у 6 — поражение почек, васкулит. Пациенты получали РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном, после чего им назначали БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц. Срок наблюдения — 1 год. Исходно после введения РТМ и затем каждые 3 мес оценивали эффективность и переносимость терапии, определяли концентрацию аутоантител и компонентов комплемента, регистрировали дозу пероральных глюкокортикоидов (ГК).

Результаты и обсуждение. На фоне комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наблюдалось значительное клинико-лабораторное улучшение: снижение активности заболевания (медиана, Me SLEDAI-2K исходно — 12 [9,5; 17] баллов, на момент визита 4 — 2 [2; 6] балла), Me концентрации антител к двуспиральной ДНК — АТ к дс-ДНК (101 [39; 250] и 28 [6; 112] Ед/мл соответственно), С3-компонента комплемента (0,44 [0,39; 0,59] и 0,83 [0,81; 0,87] г/л соответственно), С4-компонента комплемента (0,06 [0,031; 0,1] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно). Большинство пациентов получали средние и низкие дозы пероральных ГК в качестве иницирующей терапии. За год доза ГК была уменьшена более чем на четверть, а у части больных удалось полностью их отменить.

Заключение. Комбинированная терапия ГИБП с применением РТМ и БЛМ является перспективным методом лечения активной СКВ. Использование такой схемы способствует быстрому и эффективному снижению активности заболевания, нормализации лабораторных маркеров СКВ (уровня АТ к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента), уменьшению дозы пероральных ГК и как следствие — риска развития необратимых органических повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; комбинированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами; ритуксимаб; белимумаб.

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

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Никишина НЮ и др. Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(4):31–38.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-31-38

Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus

Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Nikishina N.Yu.¹, Aseeva E.A.¹,
Demidova N.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to determine the efficiency of sequential (combined) therapy with rituximab (RTM) and belimumab (BLM) in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE).

Patients and methods. Twelve patients with true SLE having moderate-to-high activity were followed up. Six of them were noted to have skin and articular manifestations and 6 had kidney damage, vasculitis. The patients took RTM at 500–2000-mg doses, with 6-methylprednisolone as premedication, whereupon they were prescribed BLM according to the standard regimen of 10 mg/kg once monthly. The follow-up period was 1 year. At baseline and every three months after RTM administration, the efficiency and tolerability of therapy were

evaluated, the concentrations of autoantibodies and complement components was estimated, and the dose of oral glucocorticoids (GCs) was recorded.

Results and discussion. During combined therapy with the biological agents (BAs), there was a considerable clinical and laboratory improvement: reductions in disease activity (median (Me) SLEDAI-2K scores were 12 [9.5; 17] at baseline and 2 [2; 6] at Visit 4), the Me concentrations of anti-double-stranded DNA (anti-ds-DNA) antibodies, 101 [39; 250] and 28 [6; 112] U/ml, respectively; those of complement component 3 (C3), 0.44 [0.39; 0.59] and 0.83 [0.81; 0.87] g/L, respectively; and those of complement C4, 0.06 [0.031; 0.1] and 0.16 [0.15; 0.18] g/L, respectively). Most patients received the medium and low doses of oral GCs as initiating therapy. During the year, the dose of GCs was reduced by more than a quarter and they could be completely discontinued.

Conclusion. Combined biological therapy with RTM and BLM is a promising treatment for active SLE. The use of this regimen promotes a rapid and effective reduction in disease activity, normalization of laboratory markers of SLE (anti-ds-DNA antibody and complement C3 and C4 levels), and decreases in the dose of oral GCs and, as a consequence, in the risk of irreversible organ damages.

Keywords: systemic lupus erythematosus; combined biological therapy; rituximab, belimumab.

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

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Nikishina NYu, et al. Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):31–38.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-31-38

Системная красная волчанка (СКВ) — тяжелое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением регуляции иммунного ответа с гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, приводящее к развитию воспаления и прогрессирующему повреждению тканей [1].

В последнее время в связи с появлением новых данных о патогенезе и характере развития заболевания, а также внедрением таргетных препаратов тактика лечения СКВ подвергается пересмотру. Особое внимание уделяется конечным целям терапии — достижению ремиссии заболевания, нормализации качества жизни и профилактике развития необратимых органных повреждений [2, 3]. У большинства пациентов было сложно добиться этих целей из-за недостаточной эффективности, токсичности и отдаленных последствий традиционных методов лечения СКВ, прежде всего длительного применения глюкокортикоидов (ГК) в высоких и средних дозах, а также иммуносупрессоров [4, 5]. В настоящее время ведется активный поиск новых схем терапии СКВ, обеспечивающих возможность максимального снижения дозы и даже отмены пероральных ГК [6], изучаются эффективность и перспективы применения различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе используемых при других ревматических заболеваниях [7].

В развитии иммунного воспаления при СКВ играют роль нарушения врожденного и приобретенного иммунитета: активация моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных киллеров; гиперпродукция различных интерлейкинов, интерферона (ИФН), BlyS (B-Lymphocyte Stimulator, известный также как B-Cell-Activating Factor, BAFF), изменение баланса между супрессорными регуляторными Т-лимфоцитами и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками и др. [8–10]. Появляется все больше данных о значении NETs (Neutrophil Extracellular Traps) как формы гибели клеток, сопровождающейся образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, в поддержании активности СКВ. NETs действуют на плазмацитоидные дендритные клетки (ПДК) через внутриклеточные рецепторы распознавания ТПР7, ТПР9. ПДК, в свою очередь, вырабатывают ИФН 1-го типа. Существует мнение, что снижение их числа позволяет избежать презентации собственных антигенов, что может иметь решающее

значение для поддержания тканевого гомеостаза и регуляции течения СКВ [10–12].

Важную роль в прогрессировании и поддержании активности СКВ играют и В-лимфоциты. В своем развитии они проходят определенные стадии, трансформируясь в В-клетки памяти и плазматические клетки. Активированные лимфоциты участвуют в синтезе цитокинов, презентации антигена Т-лимфоцитам, секретируют различные аутоантитела [8]. Кроме того, большое значение имеет повышение концентрации BlyS, который является одним из лигандов семейства фактора некроза опухоли, стимулирующим активацию и повышающим выживаемость В-клеток. Увеличение концентрации BlyS в сыворотке крови пациентов с СКВ связано с активностью, рецидивом заболевания и увеличением количества секретирующих аутоантитела плазматических клеток [13–15].

Соответственно, в качестве нового рационального подхода к лечению заболевания была предложена анти-В-клеточная таргетная терапия. Появление и внедрение в практику ГИБП, в частности ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ), способствовало эффективному и быстрому снижению активности СКВ и уменьшению потребности в ГК.

РТМ — моноклональные антитела (АТ) к CD20, которые вызывают деплецию В-клеток. В открытых клинических исследованиях доказана эффективность этого препарата в реальной клинической практике [16–18]. Однако в двух рандомизированных исследованиях, включавших пациентов с люпус-нефритом, эффективность РТМ не подтвердилась, поэтому он не зарегистрирован для лечения СКВ и в данный момент применяется off-label [19, 20].

БЛМ — человеческое моноклональное антитело, направленное против стимулятора В-лимфоцитов (BlyS), первый ГИБП, эффективно снижающий активность СКВ легкой и средней степени тяжести. Он представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), которые предотвращают взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов, уменьшая тем самым В-клеточную гиперреактивность и выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов. [21, 22]. Применение БЛМ приводит к снижению активности СКВ, нормализации иммунологических параметров крови, в частности С3-, С4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК (АТ к дс-ДНК) [23, 24].

Следует учесть, что к РТМ чувствительны определенные В-клетки, имеющие на поверхности CD20 мембранные маркеры, а именно наивные В-клетки и В-клетки памяти [25]. Такая терапия приводит к быстрому и почти полному истощению циркулирующих В-клеток; однако довольно большое их количество сохраняется в тканях [26]. Кроме того, через 3–4 мес после применения РТМ в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS, а это может способствовать выживанию, репопуляции В-лимфоцитов и последующему обострению СКВ, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [27, 28].

БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и плазматические клетки, а также на В-клетки маргинальной зоны [29]. По данным W. Stohl и соавт [23], БЛМ существенно не влиял на уровни имевшихся у больного антител к антипневмококковому и противостолбнячному анатоксину, что может иметь значение для оценки риска инфекционных осложнений при назначении препарата.

Схема лечения с последовательным применением ГИБП может способствовать более эффективному снижению активности заболевания, истощению тканевых и циркулирующих аутореактивных В-лимфоцитов, уменьшению уровня аутоантител, а за счет блокирования BlyS предупреждать быстрое восстановление популяции В-лимфоцитов и снижать риск обострения СКВ [23, 28, 30]. Уменьшение концентрации BlyS отмечается также при использовании высоких доз ГК [31]. Следовательно, присоединение к терапии БЛМ позволяет существенно снизить потребность в ГК.

Предположение об эффективности комбинированной терапии дополнительно подтверждается описаниями случаев заболевания у пациентов с СКВ, волчаночным нефритом и синдромом Шёгрена [32–34]. Ранее мы сообщали об успешном применении комбинированной терапии ГИБП у 3 больных СКВ [35].

В настоящее время в клинических исследованиях [7, 36] изучается комбинированная терапия БЛМ и РТМ при кожно-суставной форме СКВ (BLISS-BELIEVE), СКВ (BEAT Lupus), SYNBloSe.

Цель исследования — определение эффективности последовательной (комбинированной) терапии с применением РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 12 пациентов (11 женщин и 1 мужчина) с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности (табл. 1).

У 6 пациентов имелись преимущественно кожно-суставные проявления, у 4 — люпус-нефрит и у 3 — васкулит. 4 больных с дебютом СКВ ранее не получали терапию основного заболевания, остальные принимали ГК в дозе от 5 до 90 мг/сут, в 5 случаях были использованы цитостатики. Исходно 6 больных имели необратимые органические повреждения, преимущественно вследствие поражения органа зрения (ангиопатия сетчатки, катаракта), развития аваскулярного некроза.

Назначение ГИБП было обусловлено высокой активностью заболевания, неэффективностью ГК и цитотоксиков, а также наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение стандартной терапии. Больным СКВ проведена комбинированная терапия: исходно вводили РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном от 0,25 до 1 г внутривенно капельно, а затем был назначен БЛМ по стандартной схеме (10 мг/кг 1 раз в месяц).

Таблица 1. Характеристика больных СКВ
Table 1. Characteristics of patients with SLE

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [20; 35]
Женщины/мужчины, n	11/1
Средняя длительность заболевания, годы	10
SLEDAI-2K, баллы Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [9,5; 17]
Активность по SLEDAI-2K, n:	
2-й степени	3
3-й степени	9
ИП SLICC/ACR ≥ 1 , n (%)	6 (50)
Поражение органов и систем, n (%):	
люпус-нефрит	4 (33)
вовлечение периферической нервной системы	1 (8)
васкулит	3 (25)
поражение кожи	6 (50)
вовлечение слизистых оболочек	6 (50)
артрит	8 (67)
серозит	2 (17)
гематологические нарушения	8 (67)
Предшествующая терапия, n (%):	
не проводилась	4 (33)
ГК	8 (67)
ПТ ГК	8 (67)
ПТ ЦФ	3 (25)
ММФ	4 (33)
МТ	2 (17)
противомаларийные препараты	5 (42)
ВВИГ	5 (42)

Примечание. SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, модификация 2000 г; ИП SLICC/ACR — индекс повреждения, разработанный Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology; ПТ — пульс-терапия; ЦФ — циклофосфан; ММФ — микофенолата мофетил; МТ — метотрексат; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин. **Note.** SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, the 2000 modification; SLICC/ACR DI — Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; PT — pulse therapy; CP — cyclophosphamide; MPM — mycophenolate mofetil; MTX — methotrexate; IVIG — intravenous immunoglobulin.

Срок наблюдения — 1 год. 8 пациентов начали получать БЛМ через 1–4 мес, а 4 пациента — через 5–7 мес после введения РТМ. Оценка активности заболевания и лабораторных показателей крови осуществлена в момент первого введения БЛМ (визит 1). В дальнейшем контрольные визиты осуществлялись 1 раз в 3 мес. Визит 2 состоялся через 4 мес (n=12), визит 3 — через 7 мес (n=10), визит 4 — через 10 мес (n=5) после начала лечения БЛМ. У части пациентов удалось провести промежуточный анализ лабораторных и клинических проявлений СКВ.

Для оценки результатов использовали индекс активности SLEDAI-2K, индекс обострения SFI (SELENA Flare Index; умеренное, тяжелое обострение), индекс ответа на терапию SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), ИП SLICC/ACR.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Ме), 25-го; 75-го перцентилей. Применялись методы описательной статистики.

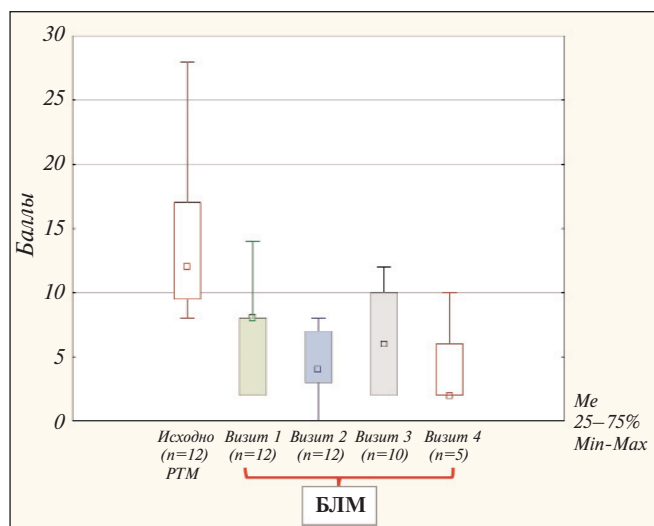


Рис. 1. Динамика SLEDAI-2K¹
Fig. 1. SLEDAI-2K dynamics

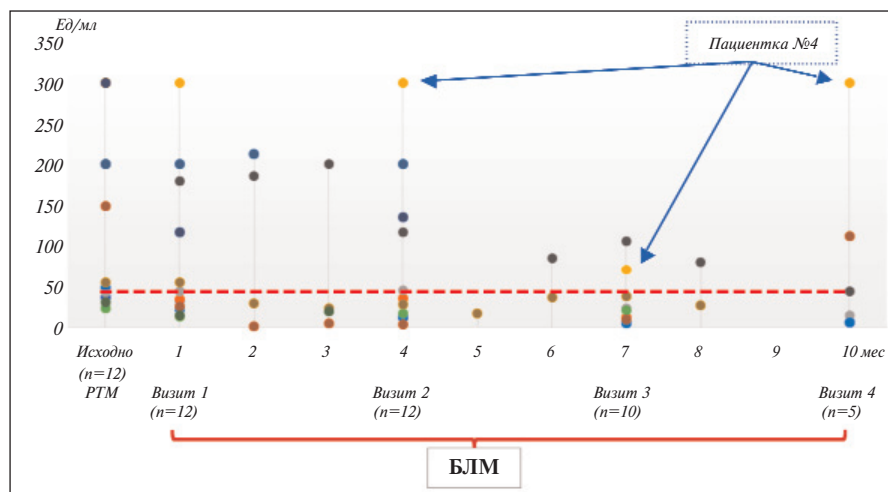


Рис. 2. Изменение уровня АТ к дс-ДНК
Fig. 2. Change in anti-ds-DNA Ab levels

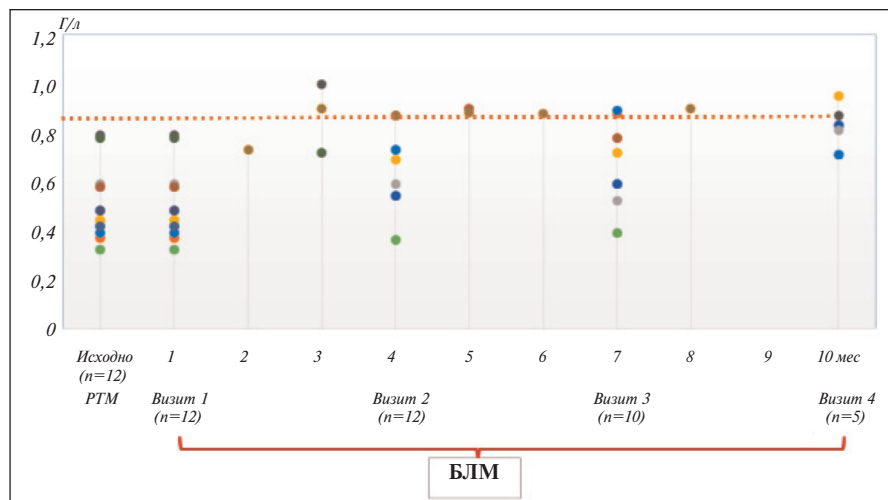


Рис. 3. Динамика уровня С3-компонента комплемента
Fig. 3. Changes in complement C3 levels

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне терапии РТМ у 8 из 12 пациентов получен клинико-иммунологический ответ. Исходно до введения РТМ Me SLEDAI-2K составляла 12 [9,5; 17] баллов, к 1-й инфузии БЛМ — 8 [2; 8] баллов. На фоне последующих инфузий БЛМ снижение и/или сохранение низкой степени активности заболевания достигнуто у 10 пациентов, преимущественно к 3-му и 6-му месяцу лечения БЛМ. К визиту 2 Me SLEDAI-2K составляла 4 [3; 7], к визиту 3 — 6 [2; 10], а к визиту 4 — 2 [2; 6] балла. У одного больного (№5) через 9 мес, несмотря на снижение активности заболевания (SLEDAI-2K уменьшился с 9 до 4 баллов), отмечался рецидив СКВ из-за задержки с проведением инфузии БЛМ. У другой пациентки (№3) с торпидным течением заболевания, наличием распространенных кожных высыпаний, поражением слизистых оболочек и иммунологическими нарушениями наблюдалась недостаточная эффективность терапии.

Однако у нее уменьшилась площадь распространения кожных высыпаний, купирована энантема и снижена доза ГК, которая составляла исходно и на протяжении многих лет ≥ 15 мг/сут. Динамика SLEDAI-2K у пациентов представлена на рис. 1.

На фоне лечения отмечалось постепенное снижение уровня АТ к дс-ДНК. Исходно, до применения РТМ, Me АТ к дс-ДНК составляла 101 [39; 250] Ед/мл, а на момент визитов 1, 2, 3 и 4 — 38 [23; 147], 34 [13; 134], 20 [9; 38] и 28 [6; 112] Ед/мл соответственно (рис. 2). Me концентрации С3-компонента комплемента повышалась с 0,44 [0,39; 0,59] до 0,68 [0,5; 0,88] г/л к визиту 1 и до 0,83 [0,81; 0,87] г/л к визиту 4 (рис. 3); Me уровня С4-компонента комплемента — с 0,06 [0,031; 0,1] до 0,1 [0,07; 0,16] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно (рис. 4). Больная №4 получила всего 5 инфузий БЛМ. Через 2 мес после последнего введения ГИБП у нее отмечено значимое нарастание концентрации АТ к дс-ДНК, тем не менее обострения СКВ не зафиксировано.

У больных СКВ лечение ГИБП приводило к снижению содержания IgG. Исходно, до применения РТМ, Me уровня IgG составляла 17,5 [10; 22,9] г/л, а к визитам 1 и 4 — 12,8 [10; 17,6] и 11 [9,1; 11] г/л соответственно, но в целом на фоне лечения уровень IgG оставался в пределах нормы (рис. 5). Также зафиксировано снижение Me концентрации IgM с 2,3 [1,1; 2,6] г/л исходно до 0,71 [0,5,1; 0,9] и 0,5 [0,35;

¹Цветные рисунки к этой статье см. на сайте журнала: mj.ima-press.net

0,55] г/л на момент визитов 1 и 4 соответственно. Концентрация IgA сохранялась в пределах нормы, и ее Ме составляла исходно 2,3 [0,9; 3,9] г/л, а к визитам 1 и 4 — 2,7 [2,1; 3,92] и 2,2 [1,35; 3,4] г/л. Несмотря на такую динамику, тяжелых инфекций у пациентов не зарегистрировано.

Одной из целей комбинированной терапии РТМ и БЛМ являлось максимально возможное снижение дозы пероральных ГК. Исходно 10 пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания получали ГК в перерасчете на преднизолон в дозе от 2,5 до 15 мг/сут (табл. 2). Исключением являлись 2 больных: одна пациентка (№8) с явлениями васкулита, поражением периферической нервной системы и почек уже получала ГК по 60 мг/сут до поступления в клинику и соответственно до начала комбинированной терапии. Другая пациентка (№1) с васкулитом принимала преднизолон по 20 мг/сут. Обоим больным потребовалась пульс-терапия ЦФ, который у больной №8 был заменен на ММФ. С учетом поражения почек и васкулита 4 пациента получали ММФ на протяжении всего наблюдения.

После присоединения к терапии БЛМ доза пероральных ГК была снижена более чем на четверть у 7 пациентов, использовавших средние и высокие дозы ГК. У 3 больных доза не менялась и составляла 2,5–5 мг/сут. У 1 пациентки удалось полностью отменить ГК, еще у 1 (№12) на протяжении наблюдения ГК не применялись. Обострений у них не отмечено. Больная №8, с исходно высокой дозой ГК к концу исследования, получала ГК по 1/4 таблетки в сутки, у нее наблюдалась полная клинико-лабораторная ремиссия.

У 6 из 8 пациентов, ранее получавших ГК, ИП варьировался от 1 до 5 баллов. Тем не менее за время наблюдения новых органных повреждений не выявлено ни в одном случае.

Обсуждение. В настоящее время комбинированная терапия РТМ и БЛМ является перспективной схемой лечения СКВ. К 2014 г. были описаны единичные случаи успешного ее применения у пациентов с СКВ и болезнью Шёгрена [32, 33]. Так, Т. Краај и соавт. [33] представили данные о применении комбинированной терапии у пациентки 32 лет с прогрессирующим люпус-нефритом. Авторы обратили внимание на неэффективность иммуносупрессивной терапии, включавшей ММФ, ГК. После назначения РТМ достигнут частичный ответ, отмечалось снижение протеинурии с 9 до 3,5 г/сут. Через 7 мес начата терапия БЛМ. В связи с развитием нежелательных явлений (тошнота, тремор, потеря массы тела) ММФ и ГК были отменены. Через 18 мес пациентка находилась на монотерапии БЛМ, были достигнуты ремиссия, нормализация уровня АТ к дс-ДНК, СЗ-,

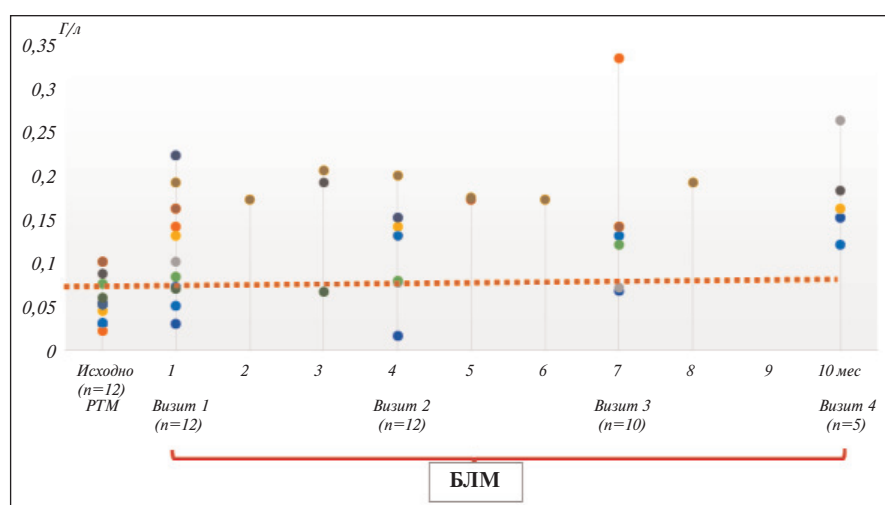


Рис. 4. Динамика уровня С4-компонента комплемента

Fig. 4. Changes in complement C4 levels

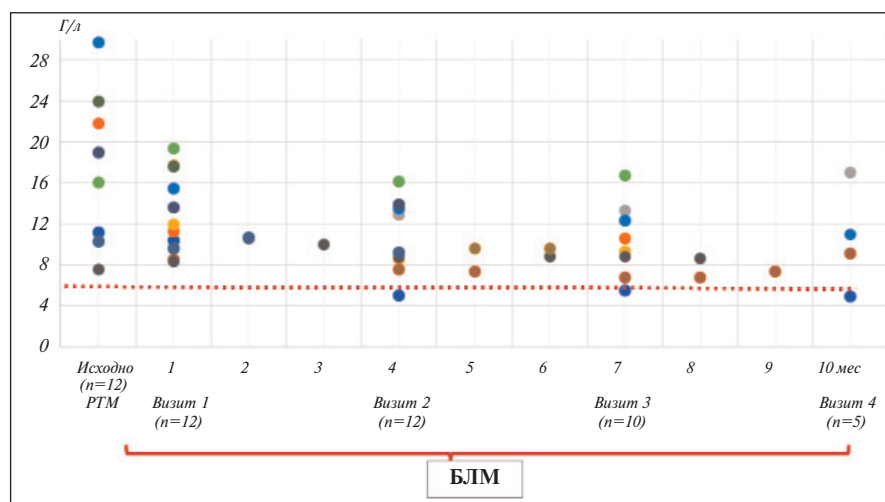


Рис. 5. Изменение содержания IgG

Fig. 5. Change in IgG levels

С4-компонентов комплемента, снижение количества циркулирующих В-клеток.

В последние годы проводятся крупные клинические исследования, в которых оценивается данная схема терапии. Так, протокол BLISS-BELIEVE [36] предусматривает применение РТМ у больных СКВ с дальнейшим переходом на БЛМ в подкожной форме в дозе 200 мг/нед. Однако в данное исследование могут быть включены только пациенты с поражением кожи, суставов, слизистых оболочек при отсутствии изменений со стороны жизненно важных органов, что ограничивает возможность изучения эффективности комбинированной терапии при более тяжелых проявлениях заболевания.

Т. Краај и соавт. [37] приводят данные 11 больных рефрактерной к стандартной терапии СКВ, у 10 из которых было поражение почек. На фоне комбинированного применения РТМ и БЛМ в этой группе достигнуты выраженное снижение активности заболевания, улучшение иммунологических параметров крови (уровня АТ к дс-ДНК, СЗ-, С4-компонентов комплемента), снижение и поддержание на низком уровне числа В-клеток. У 11 пациентов с люпус-нефритом наблю-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Доза пероральных ГК в динамике, мг (в пересчете на преднизолон)
Table 2. The dose of oral GCs (calculated with reference to prednisolone) over time, mg

№ пациента	Исходно (до введения РТМ)	1 (первое введение БЛМ)	Визит 2	3	4	Динамика
1	20	20	15	15	13,75	↓
2	7,5	5	5	5		↓
3	15	15	15	13,75	10	↓
4	5	5	5	5	5	=
5	10	10	10	10	7,5	↓
6	15	10	8,75	7,5		↓
7	5	5	5			=
8	60	7,5	10	2,5	1,25	↓↓↓
9	10	2,5	0	0		↓↓↓
10	10	10	10	5		↓
11	2,5	2,5	2,5	2,5		=
12	0	0	0			=

дался ответ на терапию. Следует отметить, что пациенты получали иммуносупрессивную терапию. Позже опубликовано не менее интересное сообщение о снижении концентрации NETs после последовательного введения ГИБП, что также может благотворно влиять на клеточный гомеостаз [12]. Еще в одной работе Т. Краај и соавт. [38] представлены данные о частоте развития инфекционных осложнений у 16 пациентов с СКВ, получавших сочетание РТМ и БЛМ. Только у 1 из них зафиксировано развитие серьезной инфекции, которая потребовала госпитализации. У 4 пациентов были зарегистрированы легкие формы (поражение верхних и нижних отделов респираторного тракта, мочевого тракта и др.), у 2 из них отмечено значимое снижение уровня IgG (до 2,5–3,4 г/л), что связывали с проведением сопутствующей иммуносупрессивной терапии.

В 2018 г. R. Gualtierotti и соавт. [34] сообщили об успешном применении РТМ и БЛМ у 3 пациентов с СКВ. В исследовании продемонстрировано повышение концентрации BlyS после введения РТМ и значимое ее снижение после назначения БЛМ. У этих пациентов удалось получить длительную ремиссию, а в последующем снизить дозу пероральных ГК или отменить их.

В нашей работе последовательная терапия РТМ и БЛМ оказалась эффективной у большинства пациентов с СКВ. Она обеспечивала уменьшение как клинической, так и иммунологической активности заболевания к моменту первого введения БЛМ, а также дальнейшее нарастание клинического эффекта в течение последующего наблюдения. Кроме того, комбинированное применение ГИБП позволило использовать в качестве иницилирующей терапии при обострении СКВ средние и низкие дозы ГК с последующим их снижением. Безусловно, говорить о полном отказе от цитостатической терапии при наличии показаний в настоящее время невозможно, пациентам с поражением жизненно важных органов следует назначать иммуносупрессивные препараты.

В настоящем наблюдении ЦФ получали 2, ММФ — 4 пациента с люпус-нефритом и васкулитом. За время наблюдения мы не зафиксировали новых необратимых органических повреждений.

У наших пациентов за весь период исследования не выявлено серьезных инфекций. Уровень IgG в большинстве случаев сохранялся в пределах нормы. У 1 больной (№1) с явлениями васкулита, которой дополнительно ежемесячно требовалось проведение пульс-терапии ЦФ, отмечено снижение концентрации IgG в динамике, что наблюдали также Т. Краај и соавт. [38], однако у этой пациентки не было признаков инфекционных осложнений.

Пока невозможно оценить эффективность терапии в зависимости от длительности интервала между введением РТМ и назначением БЛМ, что объясняется небольшим числом пациентов, наличием различий в активности заболевания и тяжести поражения органов и систем. В то же время дан-

ные литературы об увеличении концентрации BlyS через 3–4 мес после введения РТМ могут являться основанием для более раннего начала анти-BlyS-терапии (БЛМ). Поскольку нарастание уровня BlyS ассоциируется с ранним обострением [28], лечение БЛМ целесообразно начинать в первые 3 мес после последнего введения РТМ, что может предупредить обострение СКВ. Длительность применения БЛМ, на наш взгляд, должна составлять более года. Такая терапия может способствовать достижению и поддержанию ремиссии, но для уточнения ее оптимальной продолжительности необходимы дополнительные исследования.

С учетом имеющихся данных большой интерес представляет изучение концентрации BlyS на разных этапах последовательной терапии ГИБП с целью выявления потенциальных кандидатов для такой терапии и определения оптимального срока для назначения БЛМ.

Заключение. Таким образом, хотя на сегодняшний день комбинация ГИБП не получила широкого применения при других заболеваниях, имеются серьезные основания для изучения комбинированной терапии БЛМ и РТМ при СКВ. Стойкая активность заболевания, которая, несмотря на использование современных методов лечения, наблюдается у многих пациентов, оправдывает проведение таких исследований. Их результаты могут изменить существующую парадигму лечения и позволят пациентам с СКВ прекратить прием обычных, часто токсичных препаратов.

Последовательное применение РТМ и БЛМ может способствовать:

- быстрому и эффективному снижению активности заболевания;
- нормализации лабораторных маркеров СКВ (уровня АТ к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента);
- уменьшению дозы пероральных ГК и как следствие — риска развития необратимых органических повреждений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41].
2. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):547-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489. Epub 2016 Aug 24.
3. 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. Epub 2014 Apr 16.
4. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9. doi: 10.1155/2013/347520. Epub 2013 Apr 3.
5. Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, et al. Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:347520. doi: 10.1155/2013/347520. Epub 2013 Apr 3.
6. Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ и др. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2020;14(1):6-11. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, et al. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):6-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11
7. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)].
8. Gottschalk T A, Tsantikos E, Hibbs ML. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2015 Oct 28;6:550. doi: 10.3389/fimmu.2015.00550. eCollection 2015.
9. Dai C, Deng Y, Quinlan A, et al. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014 Dec;31:87-96. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.004. Epub 2014 Oct 25.
10. Kim JM, Park SH, Kim HY, et al. A plasmacytoid dendritic cells type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 23;16(6):14158-70. doi: 10.3390/ijms160614158.
11. Podolska MJ, Biernann MH, Maueröder C, et al. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res*. 2015 Aug 20;8:161-71. doi: 10.2147/JIR.S70325. eCollection 2015.
12. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107. Epub 2010 May 3.
13. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1066-73. doi: 10.1172/JCI38010. Epub 2009 May 1.
14. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;50(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678.
15. Roth DA, Thompson A, Tang Y, et al. Elevated BLyS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus*. 2016 Apr;25(4):346-54. doi: 10.1177/0961203315604909. Epub 2015 Sep 18.
16. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3612-22. doi: 10.1002/art.22211.
17. 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.
18. Цанян МЭ, Соловьев СК, Новиков АА 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, Solov'ev SK, Novikov AA, et al. Effectiveness of rituximab therapy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy with long-term dynamic follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68. (In Russ.)].
19. Merrill JT, Newell CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
20. 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 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
21. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
22. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
23. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduce select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400.
24. 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, Solov'ev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience of using belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-35. (In Russ.)].
25. Nakayamada S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):208-18. doi: 10.1111/1756-185X.12534. Epub 2015 Jan 3.
26. Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3251-6. doi: 10.1002/art.24903.
27. Pollard RP, Abdulhad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071. Epub 2012 Jul 31.
28. 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 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074.
29. 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 Jan;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189.
30. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2019;13(1):35-43. [Mesnyankina AA, Solov'ev SK, Aseeva EA, et al. Effect of biological agents on B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):35-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-35-43
31. Stohl W, Metys S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354.
32. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjogren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2014; 32(4):490-4. Epub 2014 May 7.
33. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
34. 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.* Jul-Aug 2018;36(4): 643-47. Epub 2018 Feb 27.
35. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):252-60. [Mesnyankina AA, Solov'ev SK, Aleksandrova EN, et al. Dynamics of B-lymphocyte subpopulation in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with genetically engineered biological drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(3):252-60. (In Russ)].
36. Onno Teng YK, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e025687. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687.
37. Kraaij T, Kamerling SW, de Rooij E, et al. Synergetic b-cell immunomodulation with rituximab and belimumab is clinically effective in severe and refractory systemic lupus erythematosus – the synbiose proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:871. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2364
38. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij E, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018 Jul;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2020/17.07.2020/25.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>