

Отдаленные результаты терапии с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой

Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю.

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

Цель — оценить эффективность комбинированной терапии с применением ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при длительном наблюдении.

Материал и методы. Включено 12 пациентов с достоверной СКВ высокой и средней степени активности. У 9 из них отмечались кожно-суставные проявления, у остальных — поражение почек, периферической нервной системы, васкулит. Пациенты получали РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном, а затем — БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц. Больные были разделены на две группы в зависимости от времени оценки отдаленных результатов. В 1-й группе были проанализированы данные через 7–9 лет (n=4), во 2-й — через 2–4 года (n=8) после назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Оценивались эффективность и переносимость терапии, активность СКВ, а также дозы пероральных глюкокортикоидов (ГК).

Результаты и обсуждение. На фоне комбинированной терапии через 1 год клинико-иммунологический ответ был получен у 11 из 12 пациентов (медиана SLEDAI-2K исходно — 10 [9,5; 14,5] баллов, через 6 и 12 мес после назначения БЛМ — 4 [2; 6] балла). При назначении ГИБП в первые 2 года болезни пациенты лучше отвечали на терапию, у них наблюдалась более значимая положительная динамика клинико-лабораторных показателей. В последующем терапии БЛМ была ограничена в среднем 2 годами, за это время достигалась стойкая ремиссия. Назначение ГИБП позволило использовать в качестве иницилирующей терапии при обострении СКВ средние и низкие дозы ГК с последующим их снижением. Клиническая ремиссия была достигнута и сохраняется у 7 пациентов, обострение в разные сроки после отмены ГИБП возникло у 3, ускользание эффекта — у 1 и результата не получено на фоне комбинированной терапии еще у 1 больного.

Заключение. Наиболее выраженного положительного результата можно ожидать при назначении ГИБП по возможности в максимально ранние сроки после установления диагноза (в первые 2 года болезни). Инфузии БЛМ желательно проводить, согласно рекомендациям, 1 раз в месяц, без длительных перерывов между введениями в течение не менее 2 лет и продолжать до получения стойкого эффекта. Применение низких доз ГК и их отмена — достижимая цель, однако требуется тщательный мониторинг пациентов для выявления ранних симптомов обострения.

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

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

Для ссылки: Соловьев СК, Меснянкина АА, Асеева ЕА, Никишина НЮ. Отдаленные результаты терапии с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2023;17(5):22–28.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-22-28

Long-term results of therapy with sequential use of rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus

Solovyev S.K., Mesnyankina A.A., Aseeva E.A., Nikishina N. Yu.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: To evaluate the efficacy of combination therapy with rituximab (RTM) and belimumab (BLM) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) during long-term follow-up.

Material and methods. Twelve patients with definite high- and moderate activity SLE were included in the study. Nine of them had skin and joint manifestations, and the others had renal, peripheral nervous system involvement, and vasculitis. Patients received RTM at a dose of 500–2000 mg with premedication with 6-methylprednisolone and then BLM according to the standard regimen of 10 mg/kg once a month. Patients were divided into two groups according to the timing of assessment of long-term outcomes. In the 1st group, data were evaluated after 7–9 years (n=4), and in the 2nd group — after 2–4 years (n=8) after the prescription of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). Efficacy and tolerability of therapy, SLE activity, and dose of oral glucocorticoids (GC) were evaluated.

Results and discussion. Against the background of combination therapy, clinical and immunological response was achieved in 11 of 12 patients after one year (median SLEDAI-2K at baseline — 10 [9.5; 14.5] points, 6 and 12 months after administration of BLM — 4 [2; 6] points). When bDMARDs were prescribed in the first two years of the disease, patients responded better to therapy and showed more significant positive dynamics

in clinical and laboratory parameters. Subsequently, BLM therapy was limited to an average of 2 years, during which a stable remission was achieved. Prescribing bDMARDs allowed GC to be used as initial therapy in an exacerbation of SLE in medium and low doses (subsequently further reduced). Clinical remission was achieved and maintained in 7 patients, exacerbation at different time points after discontinuation of bDMARDs occurred in 3 patients, efficacy waned in one patient, and no result was achieved with combination therapy in another patient.

Conclusion. The most pronounced positive result can be expected when a bDMARDs are prescribed as early as possible after diagnosis of SLE (in the first 2 years of the disease). It is advisable to administer BLM infusions as recommended once a month without long breaks between injections for at least 2 years and to continue until a durable effect is achieved. The use of low-dose GC and its discontinuation is an achievable goal, but careful monitoring of patients is needed to detect early symptoms of exacerbation.

Keywords: systemic lupus erythematosus; combination therapy with biologic disease modifying antirheumatic drugs; rituximab; belimumab.

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

For reference: Solovyev SK, Mesnyankina AA, Aseeva EA, Nikishina NYu. Long-term results of therapy with sequential use of rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):22–28.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-22-28

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. СКВ является одним из наиболее тяжелых, гетерогенных по клиническим проявлениям и течению заболеваний [1, 2].

Сложные, тонкие взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев патогенеза СКВ даже теоретически не предполагают создания единственного лекарственного средства, способного в полной мере контролировать заболевание. В соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target) в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии или низкой активности заболевания с целью предотвращения развития необратимых повреждений внутренних органов, улучшения качества жизни, минимизации дозы и даже отмены глюкокортикоидов (ГК). Одной из таких программ может являться последовательная терапия ритуксимабом (РТМ) и белимуабом (БЛМ), которые используются соответственно в качестве индукционной и поддерживающей терапии. Теоретическим обоснованием для проведения такого лечения являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов [3–5]

РТМ – химерное моноклональное антитело к трансмембранному белку CD20, который находится на В-клетках практически на всех этапах развития, кроме про-В-клеток и плазматических клеток (ПК). РТМ приводит к деплеции зрелых В-лимфоцитов, но регенерация и синтез иммуноглобулинов резидуальными ПК могут сохраняться [6–8].

БЛМ – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1-λ, которое специфически связывается с растворимой формой BAFF (B-cell activating factor – В-клеточный активирующий фактор, принадлежит к семейству факторов некроза опухоли) / BlyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор), тем самым предотвращая связывание BAFF с рецепторами В-клеток, что, в свою очередь, приводит к уменьшению числа наивных и переходных В-клеток с умеренным снижением количества ПК, но не В-клеток памяти. Было показано, что применение анти-BlyS-терапии может способствовать постепенному уменьшению дозы ГК с низким риском обострения заболевания, предотвращая развитие нежелательных явлений (НЯ) [9, 10].

Эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ имеет иммунологическое обоснование. Хотя РТМ вызывает быструю и почти полную деплецию циркулирующих В-лимфоцитов, относительно высокое число резистентных В-клеток сохраняется в тканях после терапии [7, 8]. БЛМ индуцирует мобилизацию В-клеток из тканей, благодаря чему последние становятся «чувствительными» к РТМ. Кроме того, БЛМ и РТМ могут воздействовать на разные субпопуляции В-лимфоцитов, т. е. такая комбинация охватывает более широкий спектр аутореактивных клеток [11]. Известно, что после применения РТМ увеличивается концентрация BAFF в крови, а повторные курсы приводят к дальнейшему прогрессирующему повышению его уровня, что увеличивает риск рецидива СКВ даже при неполной репопуляции В-клеток. [12, 13]. Это обосновывает целесообразность назначения БЛМ после введения РТМ.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной терапии с применением РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ при длительном наблюдении.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 12 пациентов (11 женщин и 1 мужчина) с СКВ, соответствовавших диагностическим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR (American College of Rheumatology) 2012 г. [14], с высокой и средней степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписавших информированное согласие (см. таблицу). У 9 из них имелись преимущественно кожно-суставные проявления, у других – поражение почек, периферической нервной системы, васкулит. Пять пациентов с дебютом СКВ ранее не получали терапию основного заболевания, остальные принимали ГК в дозе от 5 до 60 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) было обусловлено высокой активностью заболевания, неэффективностью ГК и иммунодепрессантов, а также наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность применения стандартной терапии. Всем больным проведена комбинированная терапия. Исходно вводился РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном от 0,25 до 1 г внутривенно капельно, а затем назначался БЛМ по стандартной схеме – 10 мг/кг 1 раз в месяц. Терапия БЛМ у 9 больных была начата через

Характеристика больных СКВ (n=12)
Characteristics of patients with SLE (n=12)

N	Длительность СКВ, годы	Оценка результата	Клинические проявления							Иммунологические проявления		SLEDAI-2K	ГК, мг/сут	ММФ	Длительность терапии БЛМ, годы	Результат, достигнутый к настоящему времени
			К	А	Э	С	ВН	НС	В	Г	снижение уровня С3, С4					
1. 2	Исходно	+	+	-	-	-	-	-	+	+	10	10	-	5	Текущее обострение	
	Через 1 год	+	+	-	-	-	-	-	+	-	4	7,5	-	-		
	В настоящее время	+	+	-	-	-	-	-	+	-	10	25	-	-		
2. 0	Исходно	+	+	-	-	-	-	-	+	+	10	7,5	-	3	Клиническая ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2	5	-	-		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2	5	-	-		
3. 7	Исходно	+	+	-	-	-	-	-	+	+	8	15	-	4	Ускользание эффекта	
	Через 1 год	+	+	-	-	-	-	-	+	-	4	10	-	-		
	В настоящее время	+	+	-	-	-	-	-	+	-	6	15	-	-		
4. 12	Исходно	-	+	-	-	-	-	-	+	+	11	15	-	0,5	Низкая эффективность комбинированной терапии, перевод на РГМ	
	Через 1 год	+	+	-	-	-	-	-	-	-	8	7,5	-	-		
	В настоящее время	-	+	-	-	-	-	-	-	-	4	5	-	-		
5. 0	Исходно	+	-	+	-	+	+	+	+	+	28	60	+	2	Ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,25	+	+		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-		
6. 0	Исходно	+	-	+	-	-	-	-	+	+	14	10	+	2	Ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	+	+		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	+	+		
7. 17	Исходно	+	+	-	-	-	-	-	+	+	10	10	-	2	Клиническая ремиссия	
	Через 1 год	+	-	-	-	-	-	-	+	+	4	5	-	-		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2	0	-	-		
8. 0	Исходно	+	+	+	-	-	+	+	+	+	13	0	-	2	Клиническая ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2	0	-	-		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	+	-	3	0	-	-		
9. 16	Исходно	+	-	-	-	-	-	-	+	+	10	15	-	2	Клиническая ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	+	+	4	2,5	-	-		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	+	+	2	2,5	-	-		
10. 14	Исходно	-	-	-	+	-	-	-	+	+	20	2,5	+	0,6	Текущее обострение	
	Через 1 год	-	-	-	+	-	-	-	+	+	6	2,5	+	+		
	В настоящее время	+	-	-	+	-	-	-	+	+	10	6,25	+	+		
11. 0	Исходно	-	+	-	-	-	-	-	+	+	8	10	-	0,5	Клиническая ремиссия	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,5	-	-		
	В настоящее время	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2	5	-	-		
12. 0	Исходно	+	-	+	-	-	-	-	+	+	12	0	-	1	Текущее обострение	
	Через 1 год	-	-	-	-	-	-	-	+	+	4	0	-	-		
	В настоящее время	-	+	-	-	-	-	-	+	-	6	5	-	-		

Примечание. (+) – наличие, (-) – отсутствие признака; К – кожные проявления (эритема, алопеция); А – артрит, артралгии; Э – энантема; С – серозит; НС – поражение нервной системы; В – васкулит; Г – гематологические нарушения.

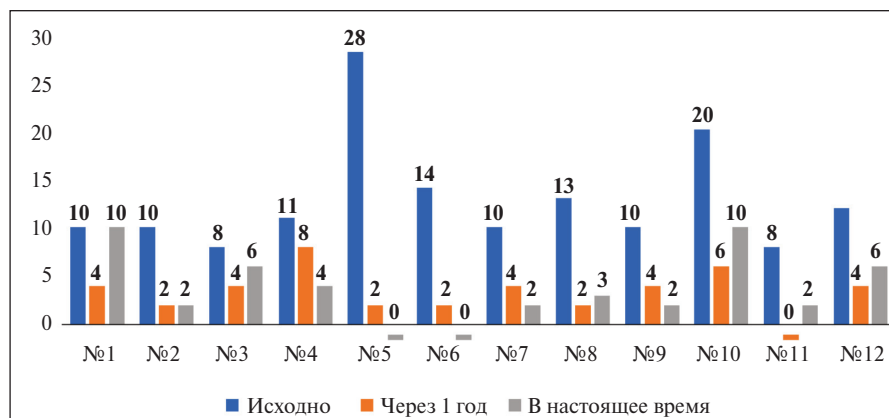


Рис. 1. Динамика индекса SLEDAI-2K, баллы
Fig. 1. Dynamics of the SLEDAI-2K index, points

1–4 мес, у 3 – через 5–7 мес после первого введения РТМ. Пациентов обследовали исходно и через 6–12 мес. Далее они были разделены на две группы в зависимости от времени оценки отдаленных результатов. В 1-й группе (n=4, пациенты № 1–4) результаты анализировались через 7–9 лет после назначения ГИБП, во 2-й (n=8, пациенты № 5–12) – через 2–4 года.

Для оценки результатов использовали индекс SLEDAI-2K [15], а также индекс обострения SFI (SELENA Flare Index – умеренное, тяжелое обострение) [16].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и программы Statistica. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$ [17]. Применялись методы описательной статистики.

Результаты. На фоне комбинированной терапии ГИБП через 1 год клинико-иммунологический ответ был получен у 11 из 12 пациентов (исходно медиана SLEDAI-2K составляла 10 [9,5; 14,5] баллов, через 12 мес после назначения БЛМ она снизилась до 4 [2; 6] баллов; $p < 0,008$; рис. 1). Отмечалось также постепенное уменьшение уровня антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК): исходно его медиана достигала 101 [36; 200] Ед/мл, через 1 год – 29 [13; 112] Ед/мл; $p < 0,044$ (норма – 0–20 Ед/мл). Медиана концентрации С3 через 1 год после применения РТМ увеличилась с 0,58 [0,39; 0,78] до 0,79 [0,71; 0,88] г/л; $p < 0,034$ (норма – 0,9–1,8 г/л), С4 – с 0,087 [0,047; 0,1] до 0,14 [0,12; 0,18] г/л; $p < 0,01$ (норма – 0,1–0,4 г/л).

В группе больных, у которых терапия ГИБП была начата 7–9 лет назад (n=4), наблюдались различные результаты. У 2 пациентов (№1, 2) без поражения почек с длительностью заболевания менее 2 лет отмечался стойкий положительный эффект комбинированной терапии. После применения РТМ у одного из них (№1) зарегистрирована постинфузионная реакция в виде высыпаний на коже туловища, что не привело к утрате эффекта на фоне лечения БЛМ. Через 1 год после начала наблюдения индекс SLEDAI-2K снизился с 15 до 4 баллов. Пациент продолжал лечение БЛМ 5 лет с удовлетворительной переносимостью, однако ввиду нерегулярного применения ГИБП и последующей его отмены из-за отсутствия в аптечной сети зарегистрирован рецидив СКВ через 6 мес после последнего введения БЛМ, в настоящее время

проводится коррекция терапии. Вторая больная (№2) получала БЛМ 3 года, достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания, в связи с чем препарат был отменен. В течение 5 последующих лет она принимала метилпреднизолон по 4 мг/сут и гидроксихлорохин (ГКХ), SLEDAI-2K составлял 2 балла за счет незначительной гипокомплементемии.

Еще одна больная (№3) с кожно-суставным синдромом до назначения ГИБП наблюдалась у ревматологов около 7 лет. Получала средние и высокие дозы ГК, однако попытки снижения дозы преднизолона < 15 мг/сут приводили к усилению эритематозных высыпаний в области лица, декольте, спи-

ны, верхних и нижних конечностей, возникновению энантемы неба (SLEDAI-2K – 8 баллов). Назначение иммуносупрессантов также не увенчалось успехом ввиду возникновения в разное время аллергических реакций, в том числе на метотрексат, микофенолата мофетил (ММФ), циклофосфан (ЦФ), ГКХ. Это послужило поводом для назначения ГИБП через 7 лет после дебюта заболевания. На тот момент пациентка продолжала прием ГК по 15 мг/сут. На 7-е сутки после введения РТМ отмечался гриппоподобный синдром, который купировался без дополнительной терапии в течение 3–4 дней. Последующее применение БЛМ через 3 мес после инфузии РТМ не сопровождалось НЯ. На фоне терапии отмечались нормализация иммунологических маркеров СКВ и уменьшение выраженности клинических проявлений, что позволило снизить дозу ГК с 15 до 7,5 мг/сут. Тем не менее нерегулярное применение БЛМ (частые пропуски и удлинение времени между введениями) провоцировало обострение кожно-слизистых проявлений СКВ через 1 мес после инфузии препарата, а в последующем зарегистрировано ускользание эффекта терапии. Запланировано лечение анифролумабом, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, блокирующее активность интерферона I типа [18].

У четвертой пациентки (№4) эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ была низкой. Эта больная с длительностью СКВ более 10 лет ранее уже получала высокие дозы пероральных ГК, пульс-терапию 6-метилпреднизолоном (суммарно 12 г). На первый план выступали преимущественно проявления дисплазии соединительной ткани с формированием артропатии Жакку, множественные повреждения сухожильно-связочного аппарата, SLICC / индекс повреждения (ИП) [19] составлял 5 баллов, что привело к стойкой утрате трудоспособности. Показанием для назначения ГИБП послужило наличие, несмотря на проводимую ранее терапию, артрита, кожно-слизистых изменений, гематологических и иммунологических нарушений. Лечение РТМ в дозе 500 мг с последующим переходом через 4 мес на БЛМ позволило снизить дозу пероральных ГК, однако полного купирования боли в суставах и кожных проявлений СКВ спустя 1 год после начала комбинированной терапии достигнуть не удалось (SLEDAI-2K – 8 баллов). Пациентка переведена на РТМ, который она получает 1 раз в 6 мес с удовлетворительной переносимостью и эффективностью, на фоне лечения сохраняется низкая активность заболевания.

Во 2-й группе отдаленные результаты оценены у 8 пациентов через 2–4 года. У 5 из них (№5, 6, 8, 11 и 12) на момент включения в исследование был дебют СКВ, у остальных длительность заболевания составляла 14–17 лет. Через 1 год после начала наблюдения ответ на терапию достигнут у всех больных. В последующем стойкая клиническая ремиссия зафиксирована у больных, длительно получавших БЛМ (2 года и более), что позволило безопасно отменить не только ГИБП, но и пероральные ГК у 3 больных (№5, 6, 7). Двое из них имели признаки волчаночного нефрита (ВН) в дебюте, в связи с чем они получали ММФ.

Больной (№7) с длительностью заболевания более 17 лет в связи наличием ВН, кожно-суставных проявлений и высокой иммунологической активности неоднократно назначались ЦФ (суммарно 11,6 г), ММФ, РТМ (суммарно 9 г), высокие дозы ГК, включая пульс-терапию. Однако у пациентки наблюдались практически ежегодные обострения, сопровождавшиеся стойкими, длительно сохраняющимися эритематозными высыпаниями и артритом. За время болезни у нее сформировались необратимые органические повреждения (аваскулярный некроз плечевых и тазобедренных суставов). Это предопределило перевод больной на комбинированную терапию: РТМ в дозе 2000 мг с последующим введением БЛМ, который пациентка получала в течение 2 лет с выраженным положительным результатом. С 2019 г. новых обострений не зарегистрировано, полностью купированы клинические проявления СКВ, больная самостоятельно отменила ГК более 6 мес назад. В настоящее время медикаментозное лечение не проводится.

Больная (№10) с активным ВН после инфузии РТМ 1000 мг получала БЛМ в течение полугода. Последующее обращение в клинику НИИР им. В.А. Насоновой было затруднено из-за начала пандемии COVID-19. Пациентка наблюдалась по месту жительства, терапия ГИБП не проводилась. Продолжала принимать ММФ, ГК, тем не менее отмечалось прогрессирование клинических симптомов СКВ, включая ВН.

У больной (№11) с дебютом СКВ длительность комбинированной терапии составляла менее 1 года, однако удалось достигнуть хорошего ответа на лечение, который сохранялся в течение 2 лет даже после отмены ГИБП.

В таблице представлены данные о длительности заболевания, терапии ГИБП, дозах ГК у каждого пациента, получавшего комбинированную терапию.

Обсуждение. Уже первые сообщения о возможности применения и эффективности последовательной терапии РТМ и БЛМ при СКВ у отдельных больных [20] вызвали интерес к такой схеме лечения. Полученные позитивные результаты стали основанием для проведения крупных клинических исследований, целью которых являлись изучение клинико-иммунологической эффективности терапии, возможности достижения и поддержания низкой активности и длительной ремиссии, оценка стероидсберегающего эффекта, безопасности, выявление предикторов ответа на терапию. В настоящее время проводится несколько крупных клинических исследований, включая BEAT LUPUS

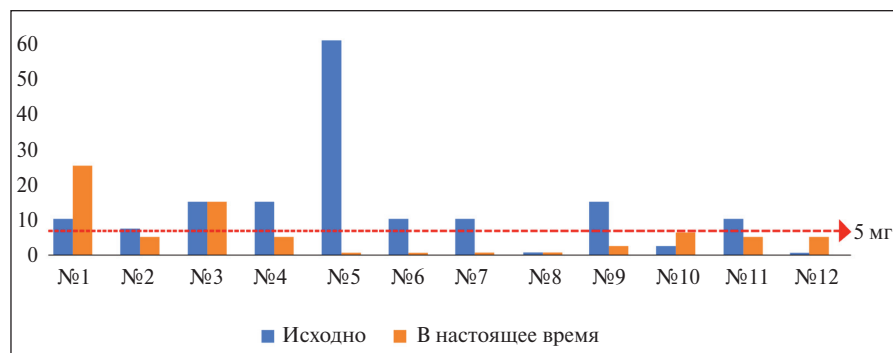


Рис. 2. Динамика дозы пероральных ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут
Fig. 2. Dynamics of the oral GC dose (in prednisone equivalent), mg/day

(ISRNCTN47873003) [21] и CALIBRATE (NCT02260934) [22] у пациентов с ВН, а также BLISS BELIEVE [23], SYNBIoSe [24], посвященные изучению эффективности комбинированной терапии.

Т. Краај и соавт. [25] опубликовали данные о применении комбинированной терапии РТМ и БЛМ у 16 пациентов с ВН. Показано, что она приводит к значимой деплеции и замедлению репопуляции В-клеток, сокращению концентрации различных аутоантител. Позже авторами были представлены данные II фазы исследования SYNBIoSe [26]. На фоне терапии клинический эффект был достигнут в 10 из 15 случаев. Отсутствие ответа зарегистрировано у 2 пациентов с ВН, обострение – у 3. Авторы считают что, глубокая деплеция CD20-В-клеток и исходно более высокие показатели ВАФФ могут быть предикторами эффективности комбинированной терапии ГИБП. Результаты исследований CALIBRATE [22] и BEAT LUPUS [21] также подтверждают данные о более медленной репопуляции В-клеток на фоне двойной терапии. Подчеркнуто отсутствие различий с группой плацебо по частоте развития НЯ. С клинической точки зрения, введение РТМ обеспечивает быстрое купирование активности заболевания. Последующее применение БЛМ позволяет достигнуть минимальной активности и ремиссии СКВ. Кроме того, БЛМ выполняет роль «подушки безопасности» для успешного снижения дозы и даже отмены пероральных ГК.

Наше исследование показало высокую эффективность комбинированной терапии у большинства больных СКВ. Такая схема позволила использовать средние и низкие дозы ГК в качестве иницилирующей терапии СКВ и их безопасное снижение в динамике (рис. 2).

Данные литературы об увеличении концентрации BlyS через 3–4 мес после введения РТМ могут являться основанием для более раннего назначения анти-BlyS терапии (БЛМ). Поскольку нарастание уровня BlyS ассоциируется с ранним обострением [13], целесообразно проведение инфузии БЛМ в первые 3 мес после последнего введения РТМ, что может предупредить обострение СКВ. Кроме того, представляется перспективным изучение концентрации BlyS на разных этапах последовательной терапии ГИБП с целью выявления потенциальных кандидатов для такого лечения, определения оптимального временного интервала для его назначения, длительности применения и оценки эффективности БЛМ.

Наши пациенты, которые начали получать ГИБП в первые 2 года после дебюта СКВ, лучше отвечали на терапию. Продолжительность лечения БЛМ была ограничена в среднем 2 годами без утраты эффекта при дальнейшем динамическом

наблюдении. У этих пациентов нам удалось не только безопасно отменить ГИБП, но и ограничиться минимальными дозами пероральных ГК и даже прекратить гормональную терапию у части больных без рецидива СКВ.

У 5 пациентов (№3, 4, 7, 9 и 10) с длительностью заболевания от 7 до 17 лет были получены различные результаты. У 2 из них (№7, 9) достигнута клиническая ремиссия, доза ГК была безопасно снижена. У этих пациентов ответ на терапию ГИБП был полным, инфузии БЛМ регулярными, переносимость лечения хорошей, что, вероятно, предопределило положительный результат.

Ускользание эффекта и рецидив СКВ наблюдалось у 2 больных (№1, 3) с постинфузионной реакцией на РТМ и нерегулярными инъекциями БЛМ. У больной №3 значимый эффект отсутствовал. Клиническая картина была представлена преимущественно дисплазией соединительной ткани, артропатией Жакку, множественными повреждениями сухожильно-связочного аппарата. Вероятно, такой субтип СКВ является наименее подходящим для последовательной терапии РТМ и БЛМ. Еще у одной пациентки (№12) получен положительный результат при комбинированной терапии, однако БЛМ использовался лишь 1 год; в настоящее время SLEDAI-2K составляет 6 баллов.

Таким образом, вопрос о целесообразности применения комбинированной терапии, а также о сроке назначения БЛМ следует решать индивидуально, в зависимости от длительности СКВ, характера течения заболевания, ответа на терапию, динамики клиничко-лабораторных данных в процессе наблюдения за больным. Кроме того, выбор тактики лечения должен проводиться с учетом имеющегося у пациента фенотипа СКВ. Так, назначение комбинированной терапии ГИБП может быть оправдано при наличии активного ВН [27]. В нашем наблюдении ответ на терапию был достигнут у 2 (№5, 6) из 3 пациентов с ВН, индекс SLEDAI-2K у них равен 0. У третьей пациентки (№10), хотя и произошло снижение SLEDAI-2K с 20 до 6 баллов, стойкого положительного эффекта достичь не удалось в связи с отменой ГИБП. Поражение почек при СКВ является серьезной патологией, требующей быстрой и эффективной терапии, а также регулярного

мониторинга для предупреждения рецидива и оценки динамики активности болезни. Комбинированное применение ГИБП позволяет добиться этих целей благодаря ежемесячному обращению пациента.

Терапия ГК была полностью отменена у 4 больных (№5, 6, 7, 8), 3 из которых продолжали прием ГКХ и 1 — ММФ по 1000 мг/сут.

Итак, комбинированная терапия позволяет:

- быстро купировать обострения заболевания благодаря применению РТМ;
- поддерживать достигнутое улучшение, способствуя дальнейшему снижению активности заболевания и риска обострения в результате использования БЛМ;
- добиваться положительной динамики лабораторных маркеров активности СКВ (АТ к дс-ДНК, С3, С4);
- быстрее снижать дозу и ограничивать продолжительность применения ГК, уменьшая риск развития необратимых органических повреждений.

Требуется тщательный мониторинг (не реже 1 раза в 3 мес) на этапах проведения терапии ГИБП и после ее отмены с целью выявления раннего обострения или неэффективности лечения. Возможно рассмотрение вопроса о назначении минимальной эффективной дозы пероральных ГК в дебюте заболевания, а при достижении стойкой ремиссии — об их полной отмене.

Заключение. Таким образом, оптимальный результат комбинированной терапии (РТМ+БЛМ) может быть получен при максимальном раннем ее назначении (в первые 2 года болезни). Терапию БЛМ желательно проводить, согласно рекомендациям, 1 раз в месяц, без длительных перерывов между введениями, не менее 2 лет и по возможности продолжать ее длительно, до наступления стойкого эффекта. Вопрос о более коротком сроке применения БЛМ может рассматриваться у пациентов с хорошим ответом на терапию, отсутствием инфузионных реакций после применения РТМ с учетом динамики клиничко-лабораторных данных. Применение низких доз ГК и их отмена — вполне достижимая цель, однако требуется тщательный мониторинг пациентов для выявления ранних симптомов обострения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
2. 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.
3. Parra Sanchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar; 8(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3. Epub 2022 Jan 17.
4. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X. Epub 2019 Jun 6.
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-221. [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2019;57(2):218-221 (In Russ.)].
6. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):115-23. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
7. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev*. 2010 Sep;237(1):264-83. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00945.x.
8. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R123. doi: 10.1186/ar2789. Epub 2009 Aug 17.
9. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol*. 2006 Oct;18(5):263-75. doi: 10.1016/j.smim.2006.04.006. Epub 2006 Aug 17.
10. 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.
11. Ramanujam M, Wang X, Huang W, et al. Similarities and differences between selective and nonselective BAFF blockade in murine SLE. *J Clin Invest*. 2006 Mar;116(3):724-34. doi: 10.1172/JCI26385. Epub 2006 Feb 16.
12. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*.

- 2008 Jul;67(7):1011-6. doi: 10.1136/ard.2007.079418. Epub 2007 Oct 25.
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 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
16. Petri M, Buyon J, Kalunian K, et al. Revision of the SLENA Flare Index. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):16-21.
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.
- [Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. *Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica Application Package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.]
18. Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2021 Dec;80(10):988-994. doi: 10.1007/s00393-020-00928-7. Epub 2020 Nov 20.
19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
20. 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.
21. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, et al; BEAT-LUPUS Investigators. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Dec;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078. Epub 2021 Oct 26.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260934>
23. Teng YKO, 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.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747159>
25. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, 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.
26. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jul 23;36(8):1474-1483. doi: 10.1093/ndt/gfaa117.
27. Асеева ЕА, Лиля АМ, Соловьев СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13-21.
- [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2023/27.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» №1021051402790-6.

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 article was prepared within the framework of the basic scientific topic "Study of immunopathology, diagnosis and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases" №1021051402790-6.

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.

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

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

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

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