

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е. А. Суцук, И. Ю. Колесникова, С. И. Краюшкин

Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолгГМУ

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание с поражением различных органов и систем, при котором наблюдается потеря толерантности к собственным ядерным антигенам [13, 21, 25]. Проявления СКВ разнообразны, а патогенез сложен, что делает классификацию и определение заболевания затруднительной. С начала 1980-х гг. для классификации СКВ ис-

пользовались согласованные критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов. Значительный прогресс как в понимании клинических проявлений, так и иммунологических процессов заставляет пересмотреть устоявшиеся критерии. В 2012 г. были опубликованы обновленные критерии классификации SLICC, а в 2019 г. увидели свет совместные усилия EULAR и ACR [10] (рис. 1).

Входящий критерий: Антинуклеарные антитела (АНФ) в титре $\geq 1:80$ на клетках Нер-2 или эквивалентный положительный тест (в любое время)			
↓			
Если отсутствует – не классифицировать как СКВ Если присутствует – использовать дополнительные критерии			
↓			
Дополнительные критерии Не засчитывать критерий если имеется более вероятное объяснение, нежели СКВ Появление критерия хотя бы однажды считается достаточным Классификация СКВ требует наличия хотя бы одного клинического критерия и ≥ 10 баллов Критерии не должны присутствовать одновременно Внутри каждого домена в общий счет заносится только один критерий с максимальным весом			
Клинические домены и критерии		Вес	Иммунологические домены и критерии
Конституциональный			Антифосфолипидные антитела
Лихорадка		2	Антитела к кардиолипину ИЛИ антитела к $\beta 2$ ГП1 ИЛИ волчаночный антикоагулянт
			2
Гематологический			Белки комплемента
Лейкопения		3	Низкий С3 ИЛИ низкий С4
Тромбоцитопения		4	Низкий С3 И низкий С4
Аутоиммунный гемолиз		4	
			СКВ-специфичные антитела
Нейропсихиатрический			Антитела к дсДНК ИЛИ Анти-Smith (Sm) антитела
Делирий		2	
Психоз		3	
Судороги		5	
Кожа и слизистые оболочки			
Нерубцовая алопеция		2	
Язвы во рту		2	
Подострая кожная ИЛИ дискоидная волчанка		4	
Острая кожная волчанка		6	
Серозные оболочки			
Плевральный или перикардиальный выпот		5	
Острый перикардит		6	
Мышечно-скелетные			
Вовлечение суставов		6	
Почечные			
Протеинурия $>0,5$ г / 24 часа		4	
Волчаночный нефрит класса II или V при биопсии		8	
Волчаночный нефрит класса III или IV при биопсии		10	
ОБЩИЙ СЧЕТ:			
Классифицировать как СКВ если счет равен или превышает 10 и выполняется входящий критерий			

Рис. 1. Классификационные критерии системной красной волчанки European League Against Rheumatism (EULAR) и American College of Rheumatology (ACR) 2019 г.

Клиническая картина СКВ представляет собой сложное взаимодействие активности заболевания, различной тяжести поражения отдельных органов, накопления повреждения, сопутствующих состояний, токсических эффектов лекарственной терапии, приводящие к формированию определенного качества жизни и предпочтений пациента.

Все эти аспекты могут влиять на цели лечения, что делает применение стратегии «лечения до достижения цели» у пациентов с СКВ крайне сложным [17]. В настоящее время эксперты рекомендуют выделить трех основных

доменов при формировании целей: активность заболевания, накопления повреждения и стратегия лечения [17]. При этом одной из основных целей должна стать минимизация или возможная полная отмена глюкокортикоидов (ГКС) как основы лечения СКВ. Понимание многих аспектов патогенеза СКВ привело к созданию целого ряда средств направленного селективного воздействия на компоненты иммунного ответа, относящихся к группе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые были изучены у больных СКВ [3, 7–9, 14, 19, 21, 22, 25, 27, 28] (рис. 2, табл. 1).

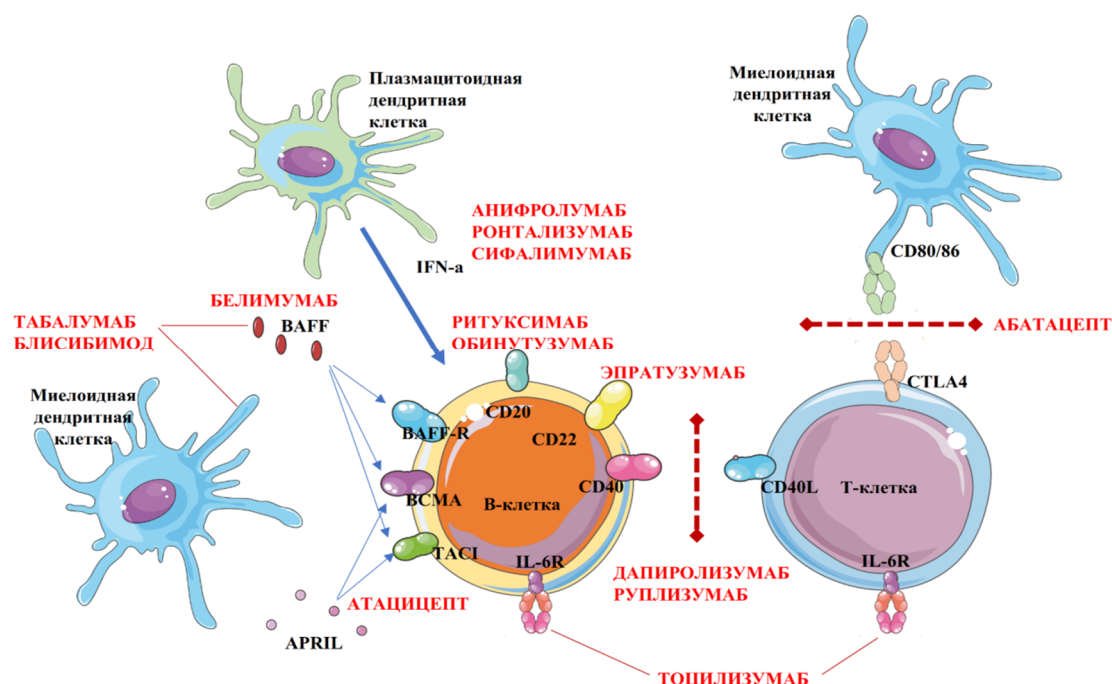


Рис. 2. Мишени генно-инженерных биологических препаратов при системной красной волчанке

Таблица 1

Генно-инженерные биологические препараты, исследованные у пациентов с системной красной волчанкой

Препарат	Механизм действия	Молекулярная мишень	Основные результаты / безопасность	Перспективы
Белимумаб	Ингибирование BLyS	Растворимый BLyS	Ответ на лечение превосходит плацебо. Положительное влияние на иммунологические параметры	Одобен для лечения СКВ без поражения почек
Табалумаб	Ингибирование BLyS APRIL	BLyS	Не лучше плацебо	Исследования прекращены
Блисибимод	Ингибирование BLyS APRIL	BLyS	Не лучше плацебо	Нет
Атацицепт	Ингибирование BLyS APRIL	BLyS, APRIL	Незначительно лучше плацебо, высокий риск инфекций	Сомнительны
Ритуксимаб	Деплеция В-клеток	CD20	В клинических испытаниях не превосходит плацебо. Большое число положительных случаев использования	Применение без включения показаний СКВ в инструкцию препарата

Препарат	Механизм действия	Молекулярная мишень	Основные результаты / безопасность	Перспективы
Окрелизу-маб	Деплеция В-клеток	CD20	Клинические испытания прекращены из-за побочных эффектов	Нет
Офатумумаб	Деплеция В-клеток	CD20	Возможное снижение активности СКВ	Имеются
Обинутузу-маб	Деплеция В-клеток	CD20	Более эффективная деплеция В-клеток, чем ритуксимаб	Имеются
Эпратузу-маб	Модуляция В-клеток	CD22	Не лучше плацебо	Нет
Ронтализу-маб	Ингибирование интерферонов I типа	Интерферон-альфа	Не лучше плацебо	Сомнительны
Сифалиму-маб	Ингибирование интерферонов I типа	Интерферон-альфа	Лучше плацебо при определенной сигнатуре генов интерферона	Исследования прекращены
Анифролу-маб	Ингибирование интерферонов I типа	IFNAR1	Лучше плацебо при определенной сигнатуре генов интерферона	Имеются
Тоцилизу-маб	Ингибирование цитокина	Рецептор ИЛ-6	Улучшение некоторых клинических параметров, снижение антител к ДНК	Имеются
Сирукумаб	Ингибирование цитокина	ИЛ-6	Не лучше плацебо. Выраженные побочные эффекты	Нет
Устекину-маб	Ингибирование цитокина	ИЛ-12, ИЛ-23	Ответ на лечение лучше плацебо	Имеются
Экулизумаб	Блокада комплемента	Комплемент C5	Краткосрочный эффект	Нет
Руплизумаб / Торализу-маб	Блокада Т-клеточной ко-стимуляции	CD40L	Тромбоэмболические осложнения	Нет
Дапироли-зумаб	Блокада Т-клеточной ко-стимуляции	CD40-CD40L	Возможное снижение активности СКВ	Имеются
Абатацепт	Блокада Т-клеточной ко-стимуляции	CD28/CTLA-4-CD80/CD86	Клинические эффекты сомнительны. Хорошо переносится	Сомнительны
Ригеримод	Индукция апоптоза		Не лучше плацебо в целом, имеется эффективность у пациентов с аутоантителами к ДНК	Сомнительны

Известно, что СКВ характеризуется нарушениями активации и дифференциации В-клеток, а также дефектами элиминации аутореактивных клонов В-клеток. Результатом этих нарушений являются повышение гамма-глобулинов и образование различных аутоантител.

Белок BLyS (стимулятор В-лимфоцитов, также известный, как BAFF – фактор активации В-клеток или TNFSF13B – член суперсемейства лигандов фактора некроза опухолей 13B) является растворимым мембранным белком, который секретируется моноцитами, нейтрофилами, дендритными и Т-клетками и связывается с рецепторами на поверхности В-клеток.

BLyS играет важную роль в дифференцировке, активации и выживании В-клеток и

имеет большое значение в патогенезе СКВ [19, 25, 28].

БЕЛИМУМАБ – человеческое моноклональное антитело, связывающееся с растворимым рецептором BLyS, таким образом сокращая выживание аутореактивных В-клеток и снижая дифференцировку В-клеток в плазматические клетки. Белимумаб показан для лечения серопозитивных пациентов с СКВ с активными кожными и суставными проявлениями, которые не отвечают на стандартную терапию [3]. Дополнительным частым показанием к использованию белимумаба является постоянное прогрессирование иммунологических маркеров активности заболевания. Препарат не показан для лечения пациентов с волчаночным нефритом и

поражением ЦНС, а также при аутоиммунной тромбоцитопении. Оценку эффективности лечения проводят через 4 месяца от начала лечения, при отсутствии эффекта в течение 6 месяцев терапии дальнейшее продолжение введения белимумаба нецелесообразно [3, 14, 25, 27].

Белимумаб – первый новый препарат за последние 55 лет, который был одобрен для лечения СКВ. Основой для одобрения белимумаба послужили результаты двух крупных рандомизированных клинических испытания (РКИ) у более чем 1600 пациентов с СКВ. В исследования включались пациенты с серологически активной СКВ и в качестве первичной конечной точки рассматривался индекс SRI-4 (индекс ответа на лечение). Белимумаб оказался эффективнее плацебо в обеих РКИ, особенно значимый эффект наблюдался в отношении скелетно-мышечных и кожных проявлений заболевания. Наблюдались позитивные сдвиги в иммунологических показателях (снижение продукции аутоантител, увеличение концентрации комплемента), оценках качества жизни пациентов [3, 7, 9, 14, 19].

Препарат предназначен для внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы тела пациента и используется с интервалом 14 дней трехкратно, затем один раз в 28 дней. Для удобства самостоятельного использования пациентом была создана форма для подкожного введения белимумаба в фиксированной дозе 200 мг каждые 7 дней [7, 8]. Стоимость лечения белимумабом является достаточно высокой, однако ряд фармакоэкономических исследований в южноевропейских государствах продемонстрировал экономическую целесообразность такого лечения [3].

Наблюдательные исследования белимумаба подтверждают его эффективность, обнаруженную в клинических испытаниях. Более половины пациентов отмечают значительный клинический ответ при лечении в течение 6 месяцев. Наблюдение за пациентами, получающими белимумаб до 10 лет, показало снижение риска обострений и ограничение повреждения. Из 298 пациентов, включенных в наблюдение, 131 продолжали лечение препаратом через 10 лет, при этом к концу наблюдения доля ответивших на лечение выросла до 65 % по сравнению с 57 % через 2 года лечения. Переноси-

мость препарата достаточно хорошая, только 7 % пациентов в РКИ прекращали лечение из-за нежелательных явлений [3, 7, 12, 14, 19, 27]. Наблюдение за пациентами, получающими лечение до 13 лет, демонстрирует приемлемый профиль безопасности и отсутствие частых серьезных нежелательных эффектов [27].

Однако роль белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом и вовлечением ЦНС остается не изученной. В систематическом обзоре опубликованных исследований было выявлено, что 234 пациента с волчаночным нефритом получали белимумаб, но только 13 из них получали белимумаб по поводу активного волчаночного нефрита. Всего 7 пациентов с гистологически подтвержденным волчаночным нефритом получали белимумаб. Улучшение было отмечено у 55 % пациентов, включая снижение протениурии. При лечении белимумабом пациентов с протеинурией более 1000 мг в сутки свыше 70 % пациентов отметили положительный эффект [9]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости изучения белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом.

ТАБАЛУМАБ – человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует BLyS как в растворимой, так и мембранно-связанной форме, но не связывается с APRIL. Были проведены два РКИ III фазы у 1164 и 1124 пациентов с активной СКВ. Однако в первом исследовании не были достигнуты основные конечные точки в отношении индекса ответа на лечение, а во втором, несмотря на статистически значимое превосходство табалумаба над плацебо в отношении первичной конечной точки индекса ответа на лечение, не было выявлено значимого эффекта в отношении важных вторичных конечных точек. Дальнейшая разработка препарата была приостановлена [14, 25, 28].

БЛИСИБИМОД – синтетический белок, состоящий из четырех участков, связывающихся с BLyS, и N-терминального Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина G1. Препарат предназначался для подкожных инъекций и рассматривался как потенциальный мощный ингибитор стимуляции В-клеток. После обнадеживающих результатов клинических исследований II фазы в РКИ III фазы были включены 442 серопозитивных пациента с высокой активностью

СКВ. Первичная конечная точка в отношении индекса ответа на лечение не была достигнута, равно как и запланированные вторичные исходы. При этом очевидные позитивные иммунологические сдвиги имели место. Начавшееся исследование блисибимода у пациентов с волчаночным нефритом было прекращено досрочно [13, 14, 19, 21].

АТАЦИЦЕПТ – человеческий рекомбинантный белок, который нейтрализует как BLYS, так и APRIL. Является ингибитором как растворимой, так и мембранно-ассоциированной формы BLYS. Проводимое исследование атацицепта у пациентов с активным волчаночным нефритом было прекращено досрочно из-за неожиданного выраженного снижения сывороточного иммуноглобулина и развития серьезных инфекционных осложнений в группе активного лечения, которые также получали кортикостероиды и микофенонала мофетил (ММФ). В другом исследовании изучались две дозы атацицепта у пациентов с активной СКВ без волчаночного нефрита. При использовании высокой дозы (150 мг) было обнаружено повышение риска серьезных инфекций, а низкая доза (75 мг) не смогла продемонстрировать значимое превосходство над плацебо. В коротком 6-месячном исследовании того же препарата повышения риска серьезных инфекций обнаружено не было, но в то же время эффект для пациентов с наиболее высокой активностью СКВ был незначительным [14, 19, 21, 22].

РИТУКСИМАБ – химерное моноклональное антитело, селективно связывающееся с антигеном CD20 на поверхности В-клеток. Результатом взаимодействия является деплеция популяции CD20+ клеток в результате апоптоза. Как следствие, не происходит дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки и снижается продукция аутоантител. Восстановление популяции В-клеток обычно происходит через 6–9 месяцев. Имеется значительное количество описаний серий пациентов с СКВ, включая пациентов с волчаночным нефритом, которые имели хороший ответ на лечение ритуксимабом. Однако два крупных РКИ у пациентов с активной СКВ и с волчаночным нефритом не достигли первичных конечных точек. В первом принимали участие 257 пациен-

тов с активными внепочечными проявлениями СКВ, во втором – пациенты с активным волчаночным нефритом, получавшие лечение ГКС и ММФ. Статистически значимых различий при лечении ритуксимабом и плацебо обнаружено не было, и ритуксимаб не имеет официального одобрения для лечения пациентов с СКВ, однако продолжает часто использоваться в случаях недостаточной эффективности стандартной иммуносупрессивной терапии [19, 22, 25].

Мета-анализ открытых исследований ритуксимаба включает 1243 пациента с активной СКВ. Полный ответ на лечение превышает 46 % при использовании индекса BILAG и 56 % по индексу SLEDAI, полный ответ на лечение при волчаночном нефрите превышает 36 %. В систематическом обзоре по использованию ритуксимаба у пациентов с СКВ без вовлечения почек отмечены значительные позитивные эффекты при артрите и тромбоцитопении [14, 19, 21, 22]. Интересно, что на фоне терапии ритуксимабом часто наблюдается повышение уровней BLYS, в связи с чем в настоящее время начато клиническое испытание последовательной терапии белимумабом после индукционной терапии циклофосфамидом (ЦФ) и ритуксимабом у пациентов с волчаночным нефритом.

ОКРЕЛИЗУМАБ – полностью человеческое моноклональное антитело к CD20, которое должно обладать лучшей переносимостью, так как не индуцирует формирование антихимерных антител. Два РКИ у пациентов с СКВ оказались разочаровывающими. Первое исследование у пациентов без вовлечения почек было прекращено досрочно в связи с отсутствием эффекта, а исследование при пролиферативном волчаночном нефрите в комбинации с ЦФ или ММФ было прервано из-за нарастания риска серьезных инфекций при применении окрелизумаба [14, 21].

ОФАТУМУМАБ – полностью человеческое моноклональное антитело к одному из эпитопов молекулы CD20, обладает низкой иммуногенностью. Используется у пациентов, отвечающих на ритуксимаб, но имеющих антихимерные антитела, ограничивающие применение ритуксимаба. Имеются описания отдельных случаев применения при СКВ, но клинических испытаний пока не проводилось [14, 19].

ОБИНУТУЗУМАБ – новое полностью человеческое моноклональное антитело к CD20, которое обладает большим потенциалом деплеции В-клеток, чем ритуксимаб. В настоящее время проводится клиническое испытание II фазы у пациентов с волчаночным нефритом [14, 19].

ЭПРАТУЗУМАБ – рекомбинантное моноклональное антитело к антигену CD22, экспрессируемому на поверхности зрелых В-клеток. Этот антиген вовлечен в процессы клеточной активации, выживания и передачи сигналов В-клетками. При взаимодействии эпратузумаба с CD22 не происходит деплеции клеток, но снижается пролиферация и активация В-клеток. В плацебо-контролируемом РКИ II фазы у пациентов с активной СКВ эпратузумаб не продемонстрировал значимого превосходства над плацебо. В дальнейшем было проведено два РКИ III фазы у пациентов с СКВ и вовлечением кожи, опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Основной конечной точкой служил ответ по индексу BICLA (композитный индекс, основанный на индексе активности СКВ BILAG). Значимого превосходства эпратузумаба над плацебо продемонстрировано не было, хотя безопасность препарата оказалась хорошей. Дальнейших исследований эпратузумаба при СКВ не проводится [19, 25, 28].

Активация интерферонов I типа считается одним из ключевых моментов в патогенезе СКВ. Клеточная сигнализация всех интерферонов I типа опосредуется IFNAR (рецептор интерферонов I типа – $\alpha/\beta/\omega$), что приводит к транскрипции генов, стимулируемых интерферонами. Считается, что блокада IFNAR может восстановить ряд иммунологических нарушений, наблюдаемых при СКВ.

РОНТАЛИЗУМАБ – человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует все известные подтипы интерферонов-альфа, но не влияет на интерфероны-бета или -омега.

В клиническом испытании II фазы приняли участие 238 пациентов с активной СКВ без вовлечения почек. Перед началом лечения отменялись все препараты, кроме гидроксихлорохина и преднизолона, доза которого не должна была превышать 10 мг в сутки к 8-й неделе исследования. Через 6 месяцев значимых различий ронтализумаба с плацебо получено не было,

дальнейшее изучение препарата прекращено [13, 19, 22, 25, 28].

СИФАЛИМУМАБ – полностью человеческое моноклональное антитело, нейтрализующее большинство из 13 известных подтипов интерферона-альфа. В РКИ II фазы у 431 пациента с активной СКВ (без вовлечения ЦНС) при лечении в течение 52 недель были обнаружены позитивные эффекты препарата для всех трех изученных доз (200, 600 и 1200 мг) в сравнении с плацебо, наблюдалась позитивная динамика со стороны кожи и уменьшение числа болезненных и припухших суставов. Переносимость препарата оказалась хорошей. Интересно, что иммунологические параметры активности СКВ практически не изменялись. Несмотря на обнаруженные перспективы препарата, разработчик приостановил программу исследований [13, 25, 28].

АНИФРОЛУМАБ – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с IFNAR и ингибирует активность всех интерферонов I типа. В краткосрочном клиническом испытании II фазы анифролумаб продемонстрировал превосходство над плацебо в отношении ответа по индексу SRI-4, что позволило в настоящее время начать программу клинических испытаний III фазы, в том числе у пациентов с волчаночным нефритом [13, 14, 21, 28].

ТОЦИЛИЗУМАБ – человеческое моноклональное антитело к растворимым и мембранно-ассоциированным рецепторам интерлейкина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, вовлеченным в дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и Т-лимфоцитов в эффекторные клетки, действует синергично с интерферонами I типа. Предполагается, что ИЛ-6 может быть причиной гиперреактивности В-клеток при СКВ. Тоцилизумаб широко применяется при ревматоидном артрите, а при СКВ имеются сообщения лишь об исследованиях I фазы. Масштабные исследования препарата при СКВ в настоящее время не планируются [19, 21, 22, 25, 28].

СИРУКУМАБ – еще одно моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-6. Был изучен в РКИ II фазы у 25 пациентов с волчаночным нефритом и не оправдал ожидания. Конечные точки достигнуты не были и почти половина получавших препарат пациентов испытали се-

рьезные побочные явления, в основном инфекционные осложнения [14, 19].

УСТЕКИНУМАБ – человеческое моноклональное антитело к интерлейкинам-12 и -23, он связывается с белковой субъединицей p40, которая имеется как в интерлейкине-12, так и интерлейкине-23. Оба интерлейкина вовлечены в активацию Т-клеток. В исследовании II фазы устекинумаб оказался эффективнее плацебо по индексу SRI-4 при лечении в течение 24 недель. В этом исследовании приняли участие 102 пациента, и 62 %, получавших устекинумаб, достигли ответа на лечение в сравнении с 33 % пациентов, получавших плацебо [14, 19, 25]. В настоящее время проводится РКИ III фазы при активной СКВ.

Активация комплемента является важнейшим шагом в формировании иммунных комплексов и дальнейшего клиренса апоптотических клеток. Конечные продукты комплемента приводят к повреждению тканей, особенно в контексте волчаночного нефрита.

ЭКУЛИЗУМАБ – человеческое моноклональное антитело, которое связывается с компонентом комплемента C5 и предотвращает его трансформацию в активные формы C5a и C5b и, соответственно, образование C5b-9 комплекса. Препарат одобрен для лечения атипичной формы гемолитико-уремического синдрома. Попытки применения у пациентов с СКВ привели к очень краткосрочному (5–10 дней) эффекту блокады комплемента при использовании высоких доз и перспективы применения данного препарата при СКВ сомнительны [14, 19, 22, 25].

АБАТАЦЕПТ – рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4) и модифицированного Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина G. Абатацепт модулирует костимуляторный сигнал, необходимый для полной активации CD28+ клеток. В РКИ II фазы у пациентов с СКВ и вовлечением суставов, кожи и серозных оболочек абатацепт не имел значимого превосходства над плацебо, однако отмечен положительный эффект в отношении артрита. Еще в нескольких РКИ II фазы абатацепт изучался у пациентов с активным волчаночным нефритом, в комбинациях с ГКС и ММФ, а так-

же в режиме Euro-Lupus [низкодозовый ЦФ для индукции и азатиоприн (АЗА) для консолидации ремиссии].

В этих исследованиях также не было обнаружено значимого превосходства абатацепта над плацебо. В плацебо-контролируемом РКИ III фазы при пролиферативном волчаночном нефрите абатацепт в комбинации с ММФ и преднизолоном также не смог продемонстрировать превосходство над плацебо [14, 19, 21, 22, 25, 28].

РУПЛИЗУМАБ – человеческое моноклональное антитело к лиганду CD40 (CD154), которое предотвращает активацию Т-клеток и последующую активацию В-клеток. Попытки провести клиническое испытание при волчаночном нефрите окончились неудачей из-за тромбоэмболических осложнений. Предполагалось, что этот побочный эффект обусловлен связыванием Fc-фрагмента препарата с тромбоцитарным рецептором к Fc-фрагменту IgA.

ТОРАЗИЛУМАБ – молекула со сходным механизмом действия также вызвала тромбоэмболические осложнения [13, 14, 19, 22, 28].

ДАПИРОЛИЗУМАБ – новое моноклональное антитело к CD40L, у которого отсутствует Fc-фрагмент и имеется пегилированный Fab'-фрагмент. В начальных исследованиях у пациентов с СКВ отмечена удовлетворительная безопасность и отсутствие тромбоэмболических осложнений [19, 22, 25, 28].

РИГЕРИМОД – синтетический полипептид, который модулирует активацию аутореактивных Т-клеток.

В исследованиях II фазы были обнаружены перспективы применения данного препарата, так как ответ превосходил плацебо при анализе через 12 недель лечения, однако в исследовании III фазы через 52 недели лечения значимого превосходства над плацебо обнаружено не было. Позитивные эффекты наблюдались исключительно у пациентов с антителами к нативной ДНК [14, 19, 28].

Ряд ГИБП находится в настоящее время в ранних фазах программ клинических испытаний при СКВ (табл. 2) и оценить их перспективы достаточно затруднительно.

Поражение почек при СКВ до настоящего времени является одной из основных причин неблагоприятных исходов, и до 60 % пациентов

с СКВ развивают волчаночный нефрит в течение первых 10 лет болезни [1, 23, 26]. Основой лечения волчаночного нефрита являются имму-

носупрессивные цитотоксические средства, такие как ММФ, ЦФ, АЗА, обычно в комбинации с ГКС [1, 13, 15, 23, 26] (табл. 3).

Таблица 2

Таргетные и ГИБП на ранних стадиях разработки для лечения системной красной волчанки

Препарат	Биологическая мишень	Фаза разработки препарата для лечения СКВ
Алдеслейкин	Интерлейкин-2	РКИ II фазы, проводится набор пациентов
Барицитиниб	Ингибитор янус-киназ	РКИ II фазы
ВІВ059	Моноклональное антитело к BDCA2	РКИ II фазы у пациентов с СКВ и кожными проявлениями, проводится набор пациентов
ВІ655064	Моноклональное антитело к CD40	РКИ II фазы у пациентов с волчаночным нефритом
Бортезомиб	Ингибитор протеасом	РКИ II фазы завершено. Снижения аутоантител не обнаружено, высокая частота нежелательных явлений
ВТ063	Моноклональное антитело к интерлейкину-10	РКИ II фазы
Ценеримод	Агонист рецепторов сфингозин-1-фосфата	Фармакокинетическое исследование, завершено, результаты не опубликованы
Дапиролизумаб пегол	Анти-CD40L	РКИ II фазы, проводится набор пациентов
Эдратид	Антитела к ДНК	РКИ II фазы не продемонстрировало превосходство над плацебо
Филготиниб	Ингибитор янус-киназ	РКИ II фазы у пациентов с активной кожной СКВ и у пациентов с мембранозным волчаночным нефритом. Идет набор пациентов
Ибердомид	Модулятор убиквитин-лигазы	Проводится пилотное исследование и набор пациентов в РКИ II фазы
Игуратимод	Ингибитор NF-κB	РКИ II фазы у пациентов с волчаночным нефритом, в том числе рефрактерным, стадия подготовки
Нелфинавир	Ингибитор ВИЧ-1 протеазы	Оценка влияния на уровень антител к ДНК
Обинутузумаб	Моноклональное антитело к CD20	РКИ II фазы у пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом в комбинации с ММФ, проводится набор пациентов
OMS721	Моноклональное антитело к MASP-2	РКИ II фазы у пациентов с волчаночным нефритом, проводится набор пациентов
Сиролимус	Ингибитор mTOR	Завершено два РКИ II фазы у пациентов с активной СКВ и с мембранозным нефритом. Результаты не опубликованы. В исследовании I фазы получено снижение активности СКВ
RC18	Анти-TACI	РКИ II фазы у пациентов с активной СКВ, проводится набор пациентов
RSLV-132	Рекомбинантный белок РНКазы-Fc	РКИ II фазы у пациентов с кожной СКВ, проводится набор пациентов
SM101	Растворимый рецептор Fc-гамма-ІІb	РКИ II фазы продемонстрировало превосходство над плацебо в клиническом ответе
Терализумаб	Суперагонист CD28	РКИ II фазы у пациентов с СКВ не контролируемой стандартной терапией, проводится набор пациентов
Вобарлизумаб	Наноантитело к рецептору интерлейкина-6	РКИ II фазы, проводится в настоящее время
XmAb5871	Моноклональное антитело к CD19	РКИ II фазы, проводится набор пациентов

Цитотоксические препараты в лечении волчаночного нефрита

Препарат	Доза для фазы индукции ремиссии	Доза для поддерживающей терапии	Преимущества и ограничения
Циклофосфамид	Высокая доза (NIH) 0,5 1,0 г/м ² в/в ежемесячно – 6 месяцев	Не рекомендован	Высокая токсичность
	Низкая доза (EuroLupus) 500 мг в/в 1 раз в 2 недели – 3 месяца		Эффективность не уступает высокой дозе, меньше побочных эффектов
	Перорально 1–1,5 мг/кг/сутки – 2–4 месяца		Высокий риск малигнизации
Микофенолата мофетил	Перорально 2–3 г/сут.	Перорально 1–2 г/сут.	Эффективность сопоставима или превосходит циклофосфамид
Циклоспорин А	Перорально 4–5 мг/кг/сут.	Нет данных	Эффективность сопоставима с циклофосфамидом, частые побочные эффекты, нефротоксичность, необходимость мониторинга сывороточных концентраций
Такролимус	Перорально 2–4 мг/сут. (от 0,07 мг/кг/сут.)		
Азатиоприн	Не применяется	Перорально 2 мг/кг/сут.	Низкая токсичность, безопасен у беременных, уступает микофенолата мофетилу

Цитотоксические средства значительно отличаются по безопасности, пути и режиму введения, стоимости и многим другим параметрам. Вместе с тем сравнительная их эффективность практически не изучена в прямых РКИ, что затрудняет выбор оптимального способа терапии. Наиболее достоверная информация при непрямом сравнении, т. е. сопоставлении эффективности и безопасности разных препаратов из различных клинических испытаний, может быть получена при проведении сетевых мета-анализов на основе систематических обзоров опубликованных данных. В наиболее обширном сетевом мета-анализе было исследовано 65 клинических испытаний, которые изучали как режимы индукции ремиссии волчаночного нефрита, так и поддерживающую терапию [15]. Количество пациентов в исследованиях было относительно невелико и составляло от 10 до 370 человек. Критериям включения в мета-анализ удовлетворили контролируемые испытания ЦФ, ММФ, АЗА, ингибиторов кальциневрина (циклоспорин-А, такролимус), ритуксимаба, плазмафереза и лефлуномида. Почечные исходы изученных иммуносупрессивных препаратов не различались, за одним исключением: лечение ММФ имело значимо меньший риск почечных обострений по сравнению с АЗА. В то же время монотерапия ГКС уступала по эффективности комбинированной цитотоксической терапии с использованием ЦФ, АЗА,

ММФ. Количественная оценка позволяет утверждать, что риск развития терминальной ХПН в 2–10 раз выше при монотерапии ГКС, чем при использовании цитотоксических средств [15]. Риски нежелательных явлений, таких как развитие злокачественных новообразований, сахарного диабета, остеонекроза, тошноты, а также смертность при использовании различных цитотоксических препаратов были сопоставимы и значимо не различались.

К схожим выводам пришел и обновленный Кокрановский систематический обзор иммуносупрессивной терапии пролиферативного волчаночного нефрита, в который были включены 74 исследования с общим числом пациентов 5175 [13]. В 67 РКИ изучалась эффективность индукции ремиссии и в 9 исследованиях – поддерживающая терапия. Число событий по наступлению твердых конечных точек в исследованиях было невелико, что приводит к большой неточности оценок эффективности. Было обнаружено, что ММФ может превосходить ЦФ в отношении полной ремиссии, однако широта доверительных интервалов оценки не позволяет исключить отсутствие значимых различий. При использовании ММФ реже, чем при лечении ЦФ развивается алоpecia, но чаще диарея. В отношении инфекционных осложнений и овариальной недостаточности убедительных сведений о преимуществах какого-либо препарата не получено. Комбинация такролимуса с ММФ

может быть более эффективной для индукции полной ремиссии болезни, чем внутривенный ЦФ, но данные о сравнительной безопасности такой комбинации остаются неопределенными. В отношении поддерживающей терапии только различия АЗА и ММФ по рискам почечного обострения могут считаться установленными, в отношении остальных исходов данные недостаточно достоверны [13].

Ранее опубликованный систематический обзор и сетевой мета-анализ с иной методологией [16] пришел к несколько отличным заключениям. Во-первых, авторы обнаружили, что высокодозовый ЦФ уступает ММФ в отношении полного и частичного ответа на лечение. Во-вторых, было обнаружено, что низкодозовый режим ЦФ уступает по эффективности ММФ, циклоспирину А и высокодозовому ЦФ. Были выявлены и различия в токсичности препаратов, так риски овариальной недостаточности при использовании ЦФ были значительно выше, чем для ММФ. Риски цитопении были от 2 до 5 раз выше при использовании ЦФ в разных дозах и АЗА по сравнению с ММФ [5, 23].

В мета-анализе, посвященном эффективности такролимуса при волчаночном нефрите [11], подчеркивается, что все опубликованные исследования были проведены в Азии (Китай и Япония) и насколько эффективно будет лечение в других этнических группах, остается неизвестным [16]. Такролимус оказался эффективнее ЦФ для индукции полной ремиссии, но значимо не отличался от ММФ. А мультитаргетная терапия, состоящая из такролимуса и ММФ, оказалась эффективнее ЦФ только в том случае, если в анализ включалась не только полная, но и частичная ремиссия волчаночного нефрита.

Побочные эффекты такролимуса в целом сопоставимы с таковыми для других иммуносупрессантов, при этом реже встречаются лейкопении, инфекции и нарушения функции печени, но чаще артериальная гипертензия и гипергликемия [11, 16].

Непрямые сравнения всегда несут риски, связанные со значительными потенциальными различиями пациентов в независимых клинических испытаниях. Так, если в сетевом мета-анализе, сравнивавшем низкодозовую и высокодозовую терапию ЦФ при волчаночном

нефрите [2], было выявлено превосходство низкодозового режима над высокодозовым как в отношении эффективности, так и безопасности, то прямое сравнение в РКИ двух режимов терапии ЦФ привело к противоположным результатам [6]. Через 52 недели лечения 73 % пациентов в группе высокодозового ЦФ достигли полной или частичной ремиссии в сравнении с 50 % в группе низкодозовой терапии, различия статистически значимы. Сходное превосходство высокой дозы ЦФ обнаружено и в отношении полной ремиссии, либо отсутствия ответа на лечение, динамике индекса активности SLEDAI. Закономерно, частота побочных эффектов в группе высокой дозы ЦФ (алопеция и лейкопения) была выше [6].

Обзор систематических обзоров обнаружил значительное количество публикаций этого типа по проблеме волчаночного нефрита и включил 22 мета-анализа и 2 систематических обзора [24]. В данной публикации с большей уверенностью утверждается, что комбинация ММФ и такролимуса превосходит ЦФ как по эффективности, так и по безопасности, более того, и ММФ, и такролимус по отдельности превосходят ЦФ в отношении почечных исходов. А эффективность и безопасность ММФ и такролимуса между собой значимо не различается. Эффективность лефлюномида также оказалась превосходящей ЦФ, однако данный результат получен только в одном исследовании у пациентов из Китая. Подобные заключения имеют значительный риск систематической ошибки за счет не прямых и множественных сравнений, кроме того, не следует упускать из виду различия в характеристиках исследованных пациентов в различных клинических испытаниях.

Недавно были опубликованы результаты открытого рандомизированного клинического испытания, проведенного в Китае, где сравнивалась эффективность и безопасность индукционной терапии волчаночного нефрита ЦФ и тройной комбинации ЦФ, гидроксихлорохина и одного из трех возможных иммуносупрессивных препаратов: ММФ, АЗА или лефлюномида [4]. В исследование был включен 191 пациент, из которых 96 получили ЦФ и 95 комбинированную терапию, причем большинство, 57 пациентов, получили лефлюномид. Авторы отметили,

что полная ремиссия к 24 неделе наступила у 39,5 % пациентов комбинированной терапии в сравнении с 20,8 % в группе ЦФ.

Комбинированная терапия превосходила ЦФ по вторичным конечным точкам, при этом различий в числе нежелательных явлений отмечено не было [4].

Мета-анализ мультитаргетной терапии волчаночного нефрита (комбинация такролимуса ММФ и ГКС) включил 8 клинических испытаний с общим числом 801 пациент, все исследования проведены в Китае [18]. Мультитаргетная терапия оказалась более эффективной для индукции ремиссии волчаночного нефрита IV и V гистологического класса, но не для III класса (в том числе в комбинации III + V класс). При этом число нежелательных эффектов в группах ЦФ было значимо выше.

Можно сделать заключение о том, что в настоящее время есть достаточно эффективные возможности терапии волчаночного нефрита, однако поиск новых методов лечения активно продолжается. Новое производное циклоспорина – воклоспорин, ингибитор кальциневрина с более предсказуемыми фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, нежели циклоспорин А или такролимус, изучается при волчаночном нефрите в комбинации с ММФ и ГКС в РКИ III фазы [20]. Опубликованные результаты двух исследований II фазы воклоспорина демонстрируют его превосходство

над плацебо в составе комбинированной терапии [16].

Несмотря на недостижение конечных точек в РКИ LUNAR при лечении ритуксимабом пациентов с волчаночным нефритом, исследования анти-CD20 продолжаются [25, 26, 28]. Так, ритуксимаб исследуется в РКИ RING как средство дополнительной терапии в случае неудачи достижения полной ремиссии стандартной терапией (ЦФ или ММФ в комбинации с ГКС). Уже упоминалось о проводимом исследовании обинутузумаба. Завершен набор пациентов в клиническое испытание белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом, проводятся клинические испытания ингибиторов ко-стимуляции. В скором времени ожидаются результаты клинического испытания анифролумаба, моноклонального антитела к интерфероновым рецепторам, у больных с пролиферативным волчаночным нефритом в дополнение к ММФ и ГКС [21, 26]. В этом исследовании изучаются сигнатуры генов интерферонов, что позволит оценить таргетированный ответ на лечение.

Таким образом, можно констатировать значительный прогресс в разработке новых средств лечения СКВ. Хотя целый ряд попыток создать эффективную и безопасную таргетную терапию столь сложного заболевания не увенчался успехом, продолжающиеся усилия многих специалистов позволяют надеяться на достижение значительных прорывов в ближайшие годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ayoub, I.* Induction therapy for lupus nephritis: the highlights / I. Ayoub, J. Nelson, B. H. Rovin // *Current Rheumatol Reports*. – 2018. – Vol. 20 (10). – P. 60.
2. *Bae, S. C.* Comparative efficacy and safety of low-dose and high-dose cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a network meta-analysis / S. C. Bae, Y. H. Lee // *Z Rheumatol*. – 2019. – Vol. 78 (5). – P. 467–473.
3. *Blair, H. A.* Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus / H. A. Blair, S. T. Duggan // *Drugs*. 2018. – Vol. 78 (3). – P. 355–366.
4. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study / Y. An [et. al.] // *Clin Rheumatol*. – 2019. – Vol. 38 (4). – P. 1047–1054.
5. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis / J. A. Singh [et. al.] // *Systematic Rev*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 155.
6. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study / S. Mehra [et. al.] // *Rheumatol Int*. – 2018. – Vol. 38 (4). – P. 557–568.
7. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus / A. Doria [et. al.] // *Arthritis Rheumatol*. 2018. – Vol. 70 (8). – P. 1256–1264.

8. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study / W. Stohl [et. al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69 (5). – P. 1016–1027.
9. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review / S. Sciascia [et. al.] // *Autoimmunity Rev.* – 2017. – P. 16 (3). – P. 287–293.
10. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Aringer [et. al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78 (9) – P. 1151–1159.
11. *Hannah, J.* Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis / J. Hannah, A. Casian, D. D'Cruz // *Autoimmunity Rev.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 93–101.
12. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus / L. Pan [et. al.] // *World J Pediatr: WJP.* – 2019. – Feb 22.
13. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis / D. J. Tunnicliffe [et. al.] // *Cochrane Database Systematic Rev.* – 2018. – Vol. 6. – CD002922.
14. *Magro, R.* Biological therapies and their clinical impact in the treatment of systemic lupus erythematosus / R. Magro // *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* – 2019. – Vol. 11. –1759720X19874309.
15. *Meliambro, K.* Therapy for proliferative lupus nephritis / K. Meliambro, K. N. Campbell, M. Chung // *Rheum Dis Clin N Am.* – 2018. – Vol. 44 (4). – P. 545–560.
16. *Mok, C. C.* Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus / C. C. Mok // *Best Pract Res Clinical Rheumatol.* – 2017. – Vol. 31 (3). – P. 429–438.
17. *Morand, E. F.* Treat to target, remission and low disease activity in SLE / E. F. Morand, M. Mosca // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 31 (3). – P. 342–350.
18. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials / J. Deng [et. al.] // *Turkish J Med Sci.* – 2018. – Vol. 48 (5). – P. 901–910.
19. *Samotij, D.* Biologics in the treatment of lupus erythematosus: A critical literature review / D. Samotij, A. Reich // *BioMed Res Int.* – 2019. – Vol. 19. – P. 8142–368.
20. *Sin, F. E.* An evaluation of voclosporin for the treatment of lupus nephritis / F. E. Sin, D. Isenberg // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19 (14). – P. 1613–1621.
21. Therapeutic advances in the treatment of SLE / A. Mohamed [et. al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 72. – P. 218–223.
22. *Touma, Z.* Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments / Z. Touma, D. D. Gladman // *Lupus Science Med.* – 2017. – Vol. 4 (1). – e000239.
23. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses / Y. Chen [et. al.] // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 7 (7). – P. 1089–1099.
24. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis / J. A. Singh [et. al.] // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43 (10). – P. 1801–1815.
25. *Vukelic, M.* Novel treatments in lupus / M. Vukelic, Y. Li, V. C. Kyttaris // *Frontiers Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2658.
26. *Wenderfer, S. E.* Lupus nephritis / S. E. Wenderfer, K. W. Eldin // *Ped Clin N Am.* – 2019. – Vol. 66 (1). – P. 87–99.
27. *Wise, L. M.* The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus / L. M. Wise, W. Stohl // *Exp Opin Drug Safety.* – 2019. – Vol. 31. – P. 1–12.
28. *Yasuda, S.* Emerging targets for the treatment of lupus erythematosus: There is no royal road to treating lupus / S. Yasuda // *Mod Rheumatol.* – 2019. – Vol. 29 (1). – P. 60–69.