

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Люпус-нефрит: современная парадигма лечения

For cite: *Pochki*. 2018;7(2):122-131. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127399

Резюме. Волчаночный нефрит является наиболее распространенным и жизнеугрожающим проявлением системной красной волчанки и продолжает обуславливать высокий процент терминальной почечной недостаточности. В данном обзоре описываются современное лечение волчаночного нефрита, а также новые терапевтические стратегии. Диагностика поражения почек при системной красной волчанке (люпус-нефрит), согласно рекомендациям ACR, базируется на следующих критериях: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии > 0,5 г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для волчаночного нефрита иммунокомплексного поражения почек. Тактика ведения пациентов с волчаночным нефритом состоит из двух последовательных фаз: начальной (индукционной) и поддерживающей, когда используются сочетания глюкокортикоидов и иммуносупрессоров. Во время индукционной фазы проводится интенсивное лечение глюкокортикоидами в комбинации с другими иммунодепрессантами для быстрого подавления иммунокомплексного воспаления почек и прекращения развития их повреждения. Целью данного подхода и главной задачей индукционной терапии являются восстановление почечной функции и индукция ремиссии путем контроля иммунологической активности процесса. Поддерживающая терапия применяется для закрепления ремиссии и предупреждения обострений путем использования препаратов или режимов лечения с меньшим риском осложнений. Несмотря на неутешительные результаты нескольких недавних исследований, новые методы лечения, направленные на различные иммунологические пути, активно изучаются при волчаночном нефрите. Наиболее перспективным направлением является терапия, направленная на В-клетки. Углубление понимания патогенеза волчаночного нефрита, разработка новых методов лечения и оптимизация дизайна клинических испытаний обеспечат успешное развитие и внедрение новых лекарств при волчанке.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; почечная недостаточность; стратегии терапии; ритуксимаб

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов

клиренса клеток, подвергнутых апоптозу и некрозу [1]. Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов [30]. Именно вовлечение в патологический процесс почек предопределяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной

летальности у данной категории больных [17]. Волчаночный нефрит (ВН) — это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом. Основу заболевания составляют поликлональная гиперактивность В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным [2].

В недавнем когортном исследовании 1827 пациентов с СКВ исследователи продемонстрировали общую распространенность ВН, что составила 38 %, и указали на повышенный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности (отношение рисков (ОР) 44,7) и смерти (ОР 3,2) у пациентов с люпус-нефритом. Несмотря на наилучший экспертный уход и доступ к современной терапии, у пациентов с ВН отмечалась достаточно высокая кумулятивная частота развития терминальной стадии почечной недостаточности — 10,1 % и смерти — 5,9 % [23].

Так, далеко не все больные отвечают на иммуносупрессивную терапию первой линии, у 35 % пациентов возникает хотя бы один рецидив, и у 5–20 % больных через 10 лет развивается терминальная почечная недостаточность. С негативным почечным исходом ассоциируется ряд прогностических факторов: принадлежность больного к негроидной расе, низкий социально-экономический статус, отсутствие приверженности к лечению, склеротические изменения уже при первой почечной биопсии, рецидивы заболевания и, наконец, плохой ответ на лечение в начале болезни. В силу всего этого люпус-нефрит продолжает оказывать важнейшее влияние на жизненный прогноз у больных СКВ [6].

Диагностика поражения почек при СКВ (люпус-нефрит), согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), базируется на следующих критериях: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии $> 0,5$ г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Также можно заменить определение уровня суточной протеинурии определением соотношения содержания протеина/

креатинина в моче (диагностическая граница этого показателя $> 0,5$) и наличия активного мочевого осадка (> 5 эритроцитов в поле зрения, > 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи при исключении инфекции) [9]. Дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для люпус-нефрита иммунокомплексного поражения почек.

Проведение биопсии почки рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний). Как указывается в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) [13], результаты гистологического исследования биоптата почки являются единственным надежным методом диагностики ВН, абсолютно необходимым для инициации терапии, так как для большинства случаев не существует таких клинических, лабораторных или серологических исследований, которые могут с достаточной точностью прогнозировать/заменить результаты почечной биопсии.

Согласно мнению экспертов EULAR, биопсия почки показана всем пациентам с протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки, особенно в сочетании с гломерулярной гематурией и/или наличием клеточных скоплений (цилиндров) (уровень доказательности 2, сила рекомендации С). Рекомендации экспертной группы ACR относительно показаний для проведения биопсии почки у больных СКВ суммированы в табл. 1.

Согласно рекомендациям и ACR, и EULAR результаты гистологического исследования почки при люпус-нефрите необходимо оценивать в соответствии с критериями Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (ISN/RPS, 2003):

I класс. Минимальный мезангиальный люпус-нефрит (нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии).

II класс. Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит (мезангиальная гиперклеточность с мезангиальными иммунными депозитами).

III класс. Очаговый люпус-нефрит (сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением менее 50 % клубочков в биоптате.):

III A: активное повреждение;

Таблица 1. Показания к проведению биопсии почки у пациентов с системной красной волчанкой

Критерий	Уровень доказательности
Рост уровня креатинина сыворотки крови при отсутствии других причин (сепсис, гиповолемия, фармакотерапия)	C
Подтвержденный уровень протеинурии $\geq 1,0$ г/сут	C
Комбинация следующих признаков (подтвержденных как минимум 2 раза в течение короткого промежутка времени при исключении других причин): — протеинурия ($\geq 0,5$ г/сут) + гематурия (≥ 5 эритроцитов в поле зрения); — протеинурия ($\geq 0,5$ г/сут) + клеточные скопления	C

III A/X: активное и хроническое повреждение;
 III X: хроническое повреждение.

IV класс. Диффузный люпус-нефрит ($\geq 50\%$ клубочков — сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломеруло-нефрит с поражением более 50% клубочков. Класс IV подразделяют на диффузный сегментарный пролиферативный (IV-S) ($> 50\%$ пораженных клубочков с сегментарными изменениями) и диффузный глобальный пролиферативный (IV-G) ($> 50\%$ пораженных клубочков с глобальными изменениями). При III и IV классах обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты. В III и IV классах ВН выделяют несколько подклассов в зависимости от наличия активных (пролиферативных), хронических (склерозирующих) морфологических изменений или их сочетания: А, С, А/С соответственно).

Диффузный сегментарный (IV-C) или глобальный (IV-G) ВН:

IV A: активное повреждение;

IV A/X: активное и хроническое повреждение;

IV X: хроническое повреждение.

V класс. Мембранозный люпус-нефрит характеризуется субэндотелиальными депозитами при иммунофлуоресцентной микроскопии и значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Может комбинироваться с классом III или IV, в таком случае диагностируются оба вида одновременно).

VI класс. Склерозирующий люпус-нефрит ($\geq 90\%$ клубочков глобально склерозированы без остаточной активности).

По результатам биопсии почки можно, таким образом, установить остроту и активность почечного повреждения, вовлеченность сосудов и тубулярного аппарата почки; выявить также и альтернативные причины почечной недостаточности (например, лекарственный тубулярный некроз) [5].

В настоящее время при обострении люпус-нефрита проводится интенсивная иммуносупрессивная терапия (индукционная), за которой следует длительный период менее интенсивной поддерживающей терапии [17]. Эффективность иммуносупрессивной терапии должна постоянно соотноситься с ее токсичностью. Во избежание назначения ненужной иммуносупрессивной терапии важно определить цель и задачи лечения. Обычные методы терапии ВН связаны с существенной токсичностью. Например, долговременная высокодозовая терапия глюкокортикоидами (ГК) ассоциируется с органическими повреждениями при СКВ [34]. Циклофосфан ассоциирован с токсическим влиянием на яичники (так называемая гонадная токсичность). Терапевтичность микофенолата мофетила существенно ограничивает его длительное применение у молодых женщин. Все это требует разработок не только эффективных, но и более безопасных стратегий лечения люпус-нефрита. Уроки, полученные в предыдущих исследованиях и в реальной клинической практике, в сочетании с углубленным пониманием

патогенетических механизмов прогрессирования ВН прокладывают путь новым лекарствам и новым лечебным стратегиям.

Современное лечение люпус-нефрита состоит из двух фаз: начальной (стартовая, индукционная) и поддерживающей (расширенная). Во время индукционной фазы проводится интенсивное лечение ГК в комбинации с другими иммунодепрессантами для быстрого подавления иммунокомплексного воспаления почек и прекращения развития повреждения. Целью данного подхода и главной задачей индукционной терапии являются восстановление почечной функции и индукция ремиссии путем контроля иммунологической активности процесса (рис. 1). Поддерживающая терапия применяется для закрепления ремиссии и предупреждения обострений путем использования препаратов или режимов лечения с меньшим риском осложнений. Хотя не все обострения одинаково тяжелы, тем не менее они составляют серьезную проблему из-за риска ухудшения функции почек вследствие накапливающихся повреждений, а также развития токсичности, вызванной дополнительной иммуносупрессивной терапией [6].

Индукционная терапия. Несмотря на многочисленные клинические исследования, вопрос об оптимальной индукционной терапии остается предметом горячих дебатов. В рандомизированных контролируемых исследованиях рекомендуется использование циклофосфана (ЦФ) или микофенолата мофетила (ММФ) для первоначального (стартового) лечения. Применение цитостатиков при ВН для индукционной и поддерживающей терапии в настоящее время признается обязательным [2]. ЦФ обычно применяется в двух предлагаемых режимах: Национальный институт здоровья (НИН) рекомендует ежемесячные внутривенные пульс-терапии в дозе $0,5-1,0 \text{ г/м}^2$ в течение 6 месяцев; режим Euro-Lupus Nephritis (ELNT) — внутривенные пульсы по 500 мг каждые 2 недели, всего 6 инфузий. В рандомизированном контролируемом исследовании 90 пациентов с люпус-нефритом применение низкодозового режима ELNT и высокодозового режима НИН привело к аналогичным показателям неудач лечения почечной ремиссии и рецидивов нефрита при медиане наблюдений 41 месяц [25]. В данном исследовании все пациенты получали азатиоприн (АЗА) в качестве поддерживающей терапии. В последующих исследованиях сообщается о продолжающихся благоприятных исходах через 5 и 10 лет наблюдения без различия в показателях смертности, удвоения уровня креатинина сыворотки крови и случаев терминальной стадии почечной недостаточности между двумя группами с различными схемами использования ЦФ [26]. Однако, поскольку в исследовании ELNT участвовали преимущественно пациенты европеоидной расы, некоторые ревматологи выразили озабоченность по поводу обобщаемости результатов использования режима ELNT у

пациентов других расовых/этнических групп. Для разрешения этого вопроса D. Wofsy с соавт. использовали первичные данные нескольких исследований волчаночного нефрита, включая то, в котором применялся абатацепт и ЦФ в качестве комбинированной терапии и в котором пациенты с люпус-нефритом были рандомизированы на группы абатацепта и плацебо на фоне схемы ELNT [7]. Данное исследование включало 37 % афроамериканцев и 41 % латиноамериканцев. Были применены единые критерии и установлено, что через 24 недели наблюдался одинаковый почечный ответ на индукционную терапию ММФ, высокодозовую ежемесячную терапию ЦФ и низкодозовую терапию по схеме ELNT [41]. Таким образом, этот анализ дополняет данные для использования режима ELNT для инициального лечения ВН в различных расовых/этнических группах.

Исследование Aspreva Lupus Management (ALMS) продемонстрировало эффективность ММФ в качестве альтернативы внутривенного введения ЦФ в инициальном лечении люпус-нефрита [10]. 37 пациентов были рандомизированы для лечения ММФ и ЦФ по схеме NIH. Частота почечного ответа (56,2 и 53 %) и полной ремиссии (8,6 и 8,1 %) через 24 недели наблюдения были одинаковыми в двух исследовательских группах. Постмаркетинговый анализ позволил установить преимущества ММФ у афро- и латиноамериканцев [27].

Поддерживающая терапия. Целью поддерживающей терапии является продолжение иммуносупрес-

сивной терапии до достижения полного почечного ответа, нормализации функции почек и предупреждения дальнейших обострений при минимальном токсическом воздействии иммунодепрессантов. Сроки поддерживающей терапии определяются эмпирически, однако даже при полной ремиссии заболевания требуется длительное поддерживающее лечение, нередко в течение нескольких лет (а в большинстве случаев — пожизненное). Поддерживающая терапия назначается после 6 месяцев лечения по схеме индукции ремиссии, если достигнуто улучшение состояния пациентов с ВН. По рекомендациям ACR [9]: ММФ в дозе 1–2 г/сут перорально или АЗА в дозе 2 мг/кг/сут ± низкие дозы ГК ежедневно. Согласно рекомендациям EULAR [13], начальная доза ММФ должна составлять 2 г/сут; длительность поддерживающей терапии ММФ или АЗА в комбинации с низкими дозами ГК (5–7,5 мг/сут преднизолона) — не менее 3 лет, с постепенной отменой лекарственной терапии (сначала ГК) при стабильной ремиссии после 3 лет лечения. В случае планирования беременности рекомендуется перейти с ММФ на прием АЗА минимум за 3 месяца до отмены контрацепции.

Если за 6 месяцев применения терапии для индукции ремиссии достаточный ответ не получен или необходимо отменить терапию в связи с побочными явлениями, рекомендуется переход на другой режим индукции ремиссии (с ММФ на ЦФ и наоборот) еще на 6 месяцев или применение ритуксимаба (в рекомендациях ACR: ритуксимаб или ингибитор

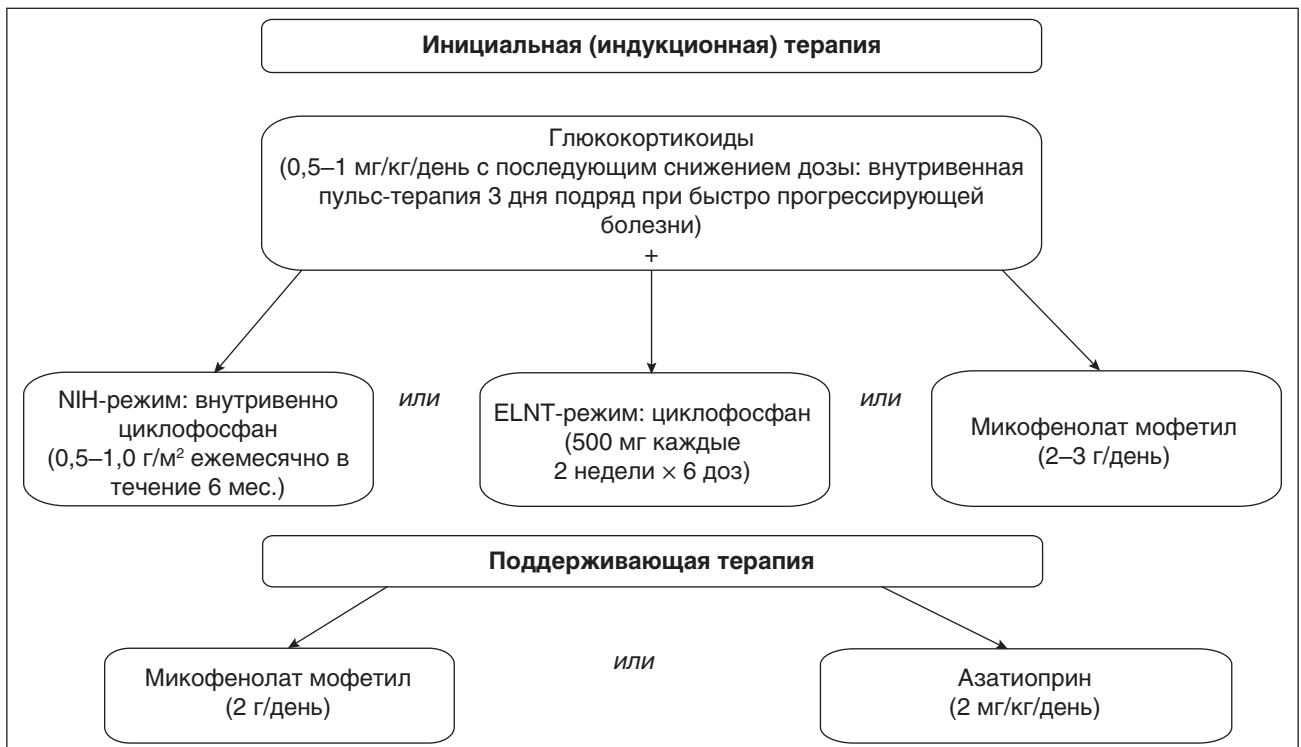


Рисунок 1. Современные, основанные на фактических данных, индукционные и поддерживающие схемы лечения волчаночного нефрита

Примечания: ELNT — Euro-Lupus Nephritis; NIH — National Institutes of Health.

кальциневрина) также вместе с ГК и последующим переходом на поддерживающую терапию после достижения улучшения.

На начальном этапе происходит снижение ГК до минимальной поддерживающей дозы, поскольку ГК по современным стандартам лечения не входят в фазу поддерживающей терапии.

В оценке последовательного режима терапии G. Cotreras и соавт. (2004) [16] сравнили внутривенный ЦФ, АЗА и ММФ в качестве поддерживающей терапии после индукции ремиссии с помощью 7 пульсов внутривенного ЦФ у 59 больных ВН. В течение индукционной фазы лечения пульсами ЦФ получен ответ у 83 % больных. Во время поддерживающей терапии, хотя не было существенных различий в актуальной почечной выживаемости, 72-месячная выживаемость (основанная на составной конечной точке, включавшей все случаи смерти и почечной недостаточности) была значительно выше в обеих группах — АЗА и ММФ, чем в группе внутривенного ЦФ. Выживаемость без обострений была выше в группе ММФ, чем в группе внутривенного ЦФ ($p = 0,02$). Авторы пришли к заключению, что после индукционной терапии ЦФ АЗА и ММФ имеют лучший профиль отношения польза/риск, чем продолжающаяся поддерживающая терапия ЦФ.

Два современных рандомизированных контролируемых клинических исследования (РКИ) предоставили данных об особенностях и эффективности поддерживающей терапии при ВН. Мофетила микофенолат, иммуносупрессивный препарат группы антиметаболитов, который первоначально использовался в трансплантации органов, был также оценен в клинических исследованиях у больных ВН в качестве как индуцирующего, так и поддерживающего лечения. ММФ и АЗА подавляют синтез пуринов, но за счет разных механизмов. Так, в противоположность АЗА (неселективному ингибитору нескольких энзимов, вовлеченных в синтез пуринов) ММФ селективно истощает запасы гуанозинового нуклеотида в В- и Т-лимфоцитах [6]. Результаты предварительных исследований позволяют говорить об ММФ как об эффективном препарате в лечении различных типов гломерулонефритов после неэффективного лечения обычной терапией. Действие ММФ имеет двойную направленность: как иммуносупрессор для угнетения воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания и как препарат, предотвращающий развитие фиброза на поздних стадиях [3].

На этапе поддерживающей терапии проведено исследование ALMS с участием 227 человек, у которых был ответ на начальное лечение внутривенным ЦФ или ММФ, рандомизированных в группы пациентов, принимающих ММФ или АЗА. Было продемонстрировано, что ММФ превосходил АЗА через 36 месяцев в снижении частоты неудач лечения (16 % в группе ММФ против 32 % в группе АЗА) [19].

Результаты ALMS отличаются от результатов MAINTAIN (Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis), европейского исследования 105 пациентов с ВН, рандомизированных в группы ММФ и АЗА после индукционной терапии по схеме ELNT с использованием внутривенных режимов введения ЦФ [24, 37]. Кумулятивная частота обострений ВН через 5 лет не была статистически различной между группой ММФ и группой АЗА (19 % против 25 % соответственно). Различия в размере выборки и дизайне исследования могли повлиять на несогласованность результатов между этими двумя испытаниями. Результаты этих исследований подтверждают целесообразность использования ММФ или АЗА для поддерживающей терапии ВН.

Эра биологических препаратов открыла новые возможности для лечения люпус-нефрита. Несколькими биологическими препаратами были изучены в терапии ВН. В табл. 2 представлены данные последних клинических испытаний с использованием методов лечения, направленных на коррекцию различных иммунологических путей.

Достоверно известно, что В-клетки играют ключевую роль в патогенезе ВН, используя различные механизмы, включая синтез аутоантител, презентацию антигена, цитокинов и взаимодействие с Т-клетками. Таким образом, выбор В-клетки как мишени лечебной тактики является обоснованной терапевтической стратегией [1, 4]. Сегодня достигнут существенный прогресс в расшифровке механизмов поликлональной В-клеточной активации, являющейся фундаментальным иммунопатологическим нарушением при СКВ [39]: преобладание незрелых В-клеток, увеличение количества CD27⁺/IgD⁻ В-клеток памяти (post-switched; резистентны к иммуносупрессии) и CD27⁻/IgD⁻ В-клеток памяти (ассоциируются с ВН), функциональные дефекты регуляторных CD19⁺/CD24⁺ high/CD38^{high}, синтезирующих противовоспалительный цитокин интерлейкин-10, и др. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток (нарушение внутриклеточной сигнализации, адгезии, костимуляции и др.), регулирующих В-клеточный иммунный ответ, которые при СКВ имеют фенотип активированных/эффекторных клеток.

Среди препаратов, блокирующих пролиферацию В-клеток, наиболее изученным, безусловно, является ритуксимаб — рекомбинантные химерные (мышь — человек) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Предполагаемый механизм действия ритуксимаба, направленный на подавление активности В-клеток, может реализовываться за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности, ингибиции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В-лимфоцитов [14]. Молекулярные взаимодействия связывания CD20 могут приводить к перестройке мембранных

липидов, активации ферментов и регуляции синтеза интерлейкина-10 [28].

Первоначально несколько открытых испытаний и многочисленные сообщения о клинических случаях применения ритуксимаба при ВН вызвали большой оптимизм относительно использования ритуксимаба у пациентов с люпус-нефритом [11, 22, 29, 33]. Однако последующие контролируемые испытания принесли разочарования.

Единственным РКИ, посвященным оценке ритуксимаба при ВН, было LUNAR (LUpus Nephritis Assessment with Rituximab study). Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов с пролиферативным ВН, одновременно получавших также ММФ и ГК [36].

Хотя в ходе исследования не было установлено статистически существенной разницы между двумя группами в скорости почечной реакции (полный и частичный ответ на терапию) через 52 недели, численно больше пациентов, получавших ритуксимаб, достигли почечного ответа ($n = 144$; 56,9 % против 45,8 %; $p = 0,18$). Во вторичном анализе больше пациентов, получавших ритуксимаб, достигли снижения протеинурии на 50 % через 78 недель. Кроме того, при анализе в подгруппах пациентов, сформированных по этнической принадлежности, была выявлена тенденция к более высокой эффективности терапии у пациентов негроидной расы по сравнению с другими больными ($n = 40$; 70 % против 45 %; $p = 0,20$).

В отсутствие окончательных данных для решения этого вопроса ритуксимаб рассматривается как наиболее часто используемая биологическая терапия для рефрактерного ВН [31].

В нескольких исследованиях сообщили о практическом применении ритуксимаба у пациентов

с СКВ. Например, в одном исследовании сообщалось, что повторные введения ритуксимаба могут быть эффективны у пациентов с рефрактерной красной волчанкой и что плохой/недостаточный ответ на первый цикл лечения не предсказывает плохой ответ на последующие циклы [40]. Использование ритуксимаба для лечения рефрактерных форм ВН поддерживается Американским колледжем ревматологии [9] и Европейской противоревматической лигой [13].

Несмотря на разочарования клинических испытаний, врачебное сообщество продолжает проявлять интерес к анти-В-клеточной терапии, что привело к инициации нескольких последовательных исследований с использованием ритуксимаба. RITUXILUP (Trial of Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis) — клиническое испытание, предназначенное для оценки того, возможно ли эффективно лечить ВН схемами терапии, содержащими ритуксимаб и включающими пероральные ГК. Исследование с включением 50 пациентов с ВН III и V классов продемонстрировало, что режим двух доз ритуксимаба по 1000 мг и метилпреднизолона по 500 мг в течение 2 недель, а затем поддерживающее лечение ММФ (так называемый режим RITUXILUP) привели к полному или частичному ответу в 90 % случаев с медианой 37 недель [15]. Всего у 11 пациентов отмечено обострение ВН при медиане в 65 недель. Примечательно также, что только двум пациентам потребовалась поддерживающая терапия ГК.

RITUXILUP — это первое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование ВН для изучения режима лечения, который полностью не содержит пероральных ГК. Если будет доказано, что бесстероидный режим является успешным, пациенты смогут избавиться от хорошо описанных множественных токсических эффектов

Таблица 2. Исследования биологических агентов в лечении волчаночного нефрита

Исследование	Препарат	Число пациентов	Длительность (недели)	Первичный результат
Rovin B.H. et al. (LUNAR) (2012) [35]	Ритуксимаб vs плацебо на фоне ММФ	144	52	Не было разницы в почечном ответе
Mysler E.F. et al. (BELONG) (2013) [32]	Окрелизумаб vs плацебо на фоне ELNT или ММФ	378	52	Исследование преждевременно прекращено из-за серьезных инфекций в группах окрелизумаба
Ginzler E.M. et al. (2012) [21]	Атацицепт vs плацебо на фоне ММФ	6	52	Исследование преждевременно прекращено из-за гипоглобулинемии и серьезных инфекций в группе атацицепта
Furie R. et al. (2014) [20]	Абатацепт vs плацебо на фоне ММФ	298	52	Не было разницы в почечном ответе
ACCESS trial group (2014) [7]	Абатацепт vs плацебо на фоне ELNT	134	24	Не было разницы в почечном ответе
Rovin B.H. et al. (2016) [36]	Сирукумаб vs плацебо	25	24	Нет разницы в процентном изменении протеинурии

длительного использования ГК. Это было бы потрясающим событием в ревматологическом сообществе.

Одним из важнейших цитокиновых регуляторов функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток является В-лимфоцитарный стимулятор (В-lymphocyte stimulator — ВLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (В-cell-activating factor — ВАFF) и лиганд суперсемейства ФНО13b [4]. Белимуаб является полностью человеческим рекомбинантным моноклональным антителом (IgG1λ), предотвращающим взаимодействие рВLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [1].

CALIBRATE (Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis) — одно из продолжающихся исследований, предназначенное для изучения комбинации В-клеточно-направленной терапии для инициального и поддерживающего лечения ВН. Известно, что ВАFF повышается после истощения В-клеток вследствие терапии и может способствовать повышению аутоиммунных реакций В-клеток после репопуляции, а также повышенной выживаемости плазмобластов [12].

Наоборот, восстановление В-клеток в условиях низких уровней ВАFF может привести к толеризации (приобретению толерантности) В-клеток, в результате чего может снижаться частота обострений ВН и наблюдаться улучшение исходов почечной недостаточности. Для проверки данной гипотезы и было запланировано проведение исследования CALIBRATE. Были проведены рандомизация пациентов с люпус-нефритом III класса для инициального лечения ритуксимабом (1000 мг) и ЦФ 750 мг в/в дважды с перерывом в 2 недели (в сочетании с пероральными стероидами), а затем ежемесячные инфузии белимуаба или только пероральные ГК в низкой дозе [17]. Особенностью данного исследования является то, что используется последовательная блокада В-клеток двумя препаратами с различными механизмами действия, при этом белимуаб применяется на этапе поддерживающей терапии. Еще одно исследование — RING (Rituximab for Lupus Nephritis with Remission as a Goal) тестирует ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рефрактерным течением ВН. В данном исследовании пациенты с постоянно активным ВН были разделены на группы поддерживающей терапии ритуксимабом и АЗА или рибуксимабом и ММФ; на этапе инициальной терапии они получали ММФ или ЦФ внутривенно. В совокупности результаты этих испытаний послужат лучшему информированию ревматологической общественности о рациональном использовании В-клеточно-направленной терапии для лечения ВН.

Лечебные стратегии, направленные на истощение В-клеток, к сожалению, не разрушают долгоживущие плазматические клетки, которые продуцируют патогенные аутоантитела и выживают в костном мозге и других тканях, таких как почечный интерстиций. Эти плазматические клетки стали привлекательными терапевтическими мишенями, в частности внимание исследователей приковано к ингибиторам протеасом. Так, эффективность ингибитора протеасом бортезомиба была изучена у 12 пациентов с рефрактерной СКВ, в том числе у 8 пациентов с ВН. Через 6 месяцев наблюдалось снижение протеинурии, уровня антител к двухпочечной ДНК, количества плазматических клеток и активности интерферона I типа [8]. Примечательно, что неблагоприятные события привели к прекращению приема бортезомиба у 58 % пациентов. Однако ингибиторы протеасом нового поколения могут быть связаны с меньшей токсичностью и в настоящее время изучаются при СКВ и ВН.

Еще одним важнейшим аспектом выбора правильной стратегии лечения люпус-нефрита является четкое определение оценки почечной реакции на терапию. Авторы двух последних исследований, иницированных Lupus Nephritis Trials Network investigators, — ELNT и MAINTAIN сообщили, что уровень протеинурии меньше 0,7–0,8 г в течение 12 месяцев является наиболее благоприятным предиктором долгосрочного почечного прогноза [18, 38]. Ожидается, что эти данные смогут улучшить дизайны исследований, посвященных ВН, и сопоставимость результатов.

Несмотря на эффективность современной иммуносупрессивной терапии СКВ, ни один ее вид не обеспечивает излечения, и примерно у 1/3 больных отмечаются обострения болезни после достижения ремиссии [6]. Активно развивающиеся новые методы лечения ВН, возможно, обеспечат более индивидуализированный подход к лечению — подход, который бы создавал условия для адекватного контроля активности болезни и в то же время учитывал предпочтения и специальные потребности больного. Но на сегодняшнем этапе мы хотели бы процитировать заключение, сделанное Flanc и соавт. в систематическом обзоре РКИ с использованием Cochrane Controlled Trials Registry, MEDLINE and EMBASE: «...до тех пор, пока не будут закончены текущие/будущие РКИ новых препаратов, сегодняшнее использование ЦФ в комбинации с ГК остается лучшим выбором для сохранения почечной функции у больных с диффузным пролиферативным ВН. Для минимизации гонадной токсичности необходимо использовать наименьшие из эффективных доз и самую короткую продолжительность лечения» [6].

Только рандомизированные клинические исследования могут дать достоверную информацию об эффективности новых методов лечения ВН, а также уточнить оптимальные дозы и схемы. Поэтому

результаты проводимых в данное время исследований ожидаются с большой надеждой. И, по мнению многих исследователей, будущее лечение ВН видится светлым [17].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Kovalenko VM, Golovach IYu, Bortkevych OP. Achievements treatment of systemic lupus erythematosus. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2012;(50):16-22.
2. Krasnova TM. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: the present views of its pathogenesis and clinical manifestations and the approaches to its treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2008;(3):18-21.
3. Makarova TP, Senek SA, Firsova NN, et al. Lupus nephritis: approaches to diagnosis and treatment. *Practical medicine*. 2008;(31):44-48.
4. Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2014;(4):4-13. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-4-13.
5. Himion LV. The strategy of treatment of lupus nephritis: an overview of current recommendations. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2013;(28):27-31.
6. Shilov E, Kozlovskaya N. Lupus nephritis: modern therapy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;(1):36-40.
7. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3096-104. doi: 10.1002/art.38790.
8. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1474-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016.
9. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A., et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
10. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1103-1112. doi: 10.1681/ASN.2008101028.
11. Arce-Salinas CA, Rodriguez-Garcia F, Gomez-Vargas JJ. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1245-9. doi: 10.1007/s00296-010-1755-0.
12. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JJ, et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(2):286-97. doi: 10.1172/JCI18025.
13. Bertolas G, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (paediatric lupus nephritis). *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
14. Chambers SA, Isenberg DA. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus*. 2005;14(3):210-214. doi: 10.1191/0961203305lu21380a.
15. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational singlecentre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844.
16. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350(10):971-980. doi:10.1056/NEJMoa031855.
17. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 May;29(3):241-247. doi: 10.1097/BOR.0000000000000381.
18. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
19. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460.
20. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):379-89. doi: 10.1002/art.38260.
21. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 7;14(1):R33. doi: 10.1186/ar3738.
22. Gunnarsson I, Sundelin B, Jnsdttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1263-72. doi: 10.1002/art.22505.
23. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311.
24. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2083-9. doi: 10.1136/ard.2010.131995.
25. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-31. doi: 10.1002/art.10461.
26. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533.
27. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):128-40. doi: 10.1093/rheumatology/kep346.

28. Johnson P, Glennie M. The mechanisms of action of Rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol*. 2003 Feb;30(1S2):3-8. doi: 10.1053/sonc.2003.50025.
29. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):482-7. doi: 10.1002/art.24341.
30. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2154-60. doi: 10.1002/art.38006.
31. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Sep;67(9):1237-45. doi: 10.1002/acr.22589.
32. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2368-79. doi: 10.1002/art.38037.
33. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3717-23. doi: 10.1093/ndt/gfp336.
34. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4021-8. doi: 10.1002/art.34672.
35. 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.
36. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with rituximab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2174-83. doi: 10.1002/art.39722.
37. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
38. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123.
39. Tobon GJ, Izquierdo JH, Canas CA. B-lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity – focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Diseases*. 2013;2013:827254. doi: 10.1155/2013/827254.
40. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, et al. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1401-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker018.
41. Wofsy D, Diamond B, Houssiau FA. Crossing the Atlantic: the Euro-Lupus Nephritis regimen in North America. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1144-6. doi: 10.1002/art.39067.

Получено 08.03.2018 ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Люпус-нефрит: сучасна парадигма лікування

Резюме. Вовчаковий нефрит є найпоширенішим та життєзагрозливим проявом системного червоного вовчака і продовжує зумовлювати високий відсоток термінальної ниркової недостатності. У даному огляді описуються сучасне лікування вовчакового нефриту, а також нові терапевтичні стратегії. Діагностика ураження нирок при системному червоному вовчаку (люпус-нефрит), згідно з рекомендаціями ACR, базується на таких критеріях: клінічні та лабораторні прояви у вигляді протеїнурії > 0,5 г на добу (або більше 3 «+» при визначенні тест-смужкою) і/або наявність клітинних скупчень, включаючи скупчення еритроцитів і циліндрів (гемоглобінових, зернистих, тубулярних або змішаних). Додатковим критерієм є результати гістологічного дослідження біоптату нирки з підтвердженням наявності характерного для люпус-нефриту імунокомплексного ураження нирок. Тактика ведення пацієнтів із вовчаковим нефритом складається з двох послідовних фаз: початкової (індукційної) і підтримуючої, коли використовуються поєднання глюкокортикоїдів і імуносупресорів. Під час індукційної фази проводиться інтенсивне лікування глюкокортикоїдами

в комбінації з іншими імунодепресантами для швидкого пригнічення імунокомплексного запалення нирок і припинення розвитку їх пошкодження. Метою даного підходу і головним завданням індукційної терапії є відновлення ниркової функції і індукція ремісії шляхом контролю імунологічної активності процесу. Підтримуюча терапія застосовується для закріплення ремісії і запобігання загостренням шляхом використання препаратів або режимів лікування з меншим ризиком ускладнень. Незважаючи на невтішні результати декількох недавніх досліджень, нові методи лікування, спрямовані на різні імунологічні шляхи, активно вивчаються при вовчаковому нефриті. Найбільш перспективним напрямком є терапія, спрямована на В-клітини. Поглиблення розуміння патогенезу вовчакового нефриту, розробка нових методів лікування та оптимізація дизайну клінічних випробувань забезпечать успішний розвиток і впровадження нових ліків при вовчаку.

Ключові слова: системний червоний вовчак; вовчаковий нефрит; ниркова недостатність; стратегії терапії; ритуксимаб

I.Yu. Golovach

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Lupus nephritis: a modern treatment paradigm

Abstract. Lupus nephritis is the most common and life-threatening manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) and continues to cause a high percentage of terminal renal failure. The modern treatment of lupus nephritis, as well as new therapeutic strategies, is described in this review. Diagnosis of kidney damage in SLE (lupus nephritis), according to the recommendations of ACR, is based on the following criteria: clinical and laboratory manifestations in the form of proteinuria > 0.5 g/day (or more than 3 "+" when using test strips) and/or the presence of cellular clusters, including clusters of erythrocytes and cylinders (hemoglobin, granular, tubular or mixed). Additional criteria are the results of histological examination of the kidney biopsy with confirmation of the presence of immune complex kidneys damage characteristic of lupus nephritis. The management of lupus nephritis patients consists of two successive phases: initial (induction) and supporting, when combinations of glucocorticoids and immunosuppressors are used. During the induction phase, intensive treatment with glucocorticoids

in combination with other immunosuppressants is carried out to rapidly suppress the immune complex renal inflammation and to stop the development of their damage. The aim of this approach and the main task of induction therapy are the restoration of renal function and induction of remission by monitoring the immunological activity of the process. Supportive therapy is used to fix remission and to prevent exacerbations by using drugs or treatment regimens with less risk of complications. Despite the disappointing results of several recent studies, new methods of treatment aimed at various immunological pathways are being actively studied in lupus nephritis. The most promising direction is therapy aimed at B-cells. Deepening understanding of the pathogenesis of lupus nephritis, developing new treatments and optimizing the design of clinical trials will ensure the successful development and introduction of new drugs for lupus.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; renal failure; therapy strategies; rituximab