

## Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность?

Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Меснянкина А.А.<sup>2</sup>, Никишина Н.Ю.<sup>2</sup>, Асеева Е.А.<sup>2</sup>, Лиля А.М.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

<sup>1</sup>Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А; <sup>2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Глюкокортикоиды (ГК) в настоящее время остаются одним из важнейших компонентов терапии системной красной волчанки (СКВ). Однако длительное применение ГК неизбежно приводит к развитию необратимых повреждений органов. Доказано преимущество назначения генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые звенья патогенеза СКВ, пациентам с высокой активностью заболевания и зависимостью от применения средних и высоких доз ГК.

Представлено три клинических наблюдения, в которых больным с активной СКВ проводилась терапия ритуксимабом и белимумабом без применения пероральных ГК.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; комбинированная терапия; генно-инженерные биологические препараты; ритуксимаб; белимумаб.

**Контакты:** Анна Александровна Меснянкина; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**Для ссылки:** Соловьев СК, Меснянкина АА, Никишина НЮ и др. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность? Современная ревматология. 2022;16(1):77–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83

### *Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids – myth or reality?*

*Soloviev S.K.<sup>1</sup>, Mesnyankina A.A.<sup>2</sup>, Nikishina N. Yu.<sup>2</sup>, Aseeva E.A.<sup>2</sup>, Lila A.M.<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>JSC Group of companies MEDSI, Moscow; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;*

*<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

*<sup>1</sup>3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;*

*<sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia*

Glucocorticoids (GC) currently remain one of the most important components of the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). However, prolonged use of GC inevitably leads to the development of irreversible organ damage. It has been proven that the use of biological disease-modifying antirheumatic drugs that block key pathogenetic pathways of SLE has an advantage in patients with high disease activity and dependence on the use of medium and high doses of GC.

Three clinical cases are presented in which patients with active SLE were treated with rituximab and belimumab without the use of oral GC.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; combined therapy; biological disease-modifying antirheumatic drugs; rituximab; belimumab.

**Contact:** Anna Alexandrovna Mesnyankina; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**For reference:** Soloviev SK, Mesnyankina AA, Nikishina NYu, et al. Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids – myth or reality? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):77–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83

Системная красная волчанка (СКВ) – сложное и тяжелое системное аутоиммунное ревматическое заболевание с чрезвычайно разнообразными клиническими проявлениями, непредсказуемым течением и исходом [1]. За последние 50 лет благодаря прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, ранней диагностике СКВ, широкому применению иммунодепрессантов, адекватных доз глюкокортикоидов (ГК), антибиотиков, гипотензивных препаратов и, наконец, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно увеличилась выживаемость больных СКВ [2, 3]. Появление в середине XX в. ГК способ-

ствовало существенному улучшению результатов лечения СКВ, и эти препараты по-прежнему остаются основой любого терапевтического протокола для данной категории пациентов. Целесообразность назначения высоких и сверхвысоких доз ГК при высокой активности и критическом течении СКВ не вызывает сомнений, а длительное применение их низких доз в качестве поддерживающей терапии в большинстве случаев обеспечивает подавление активности и ремиссию заболевания. [4].

В последние годы в международных исследованиях убедительно доказано, что терапия ГК сопряжена с возникно-

вением таких необратимых повреждений органов, как катакстра, асептические некрозы, остеопороз, сахарный диабет, сосудистые катастрофы, инфекции, психические расстройства и др., что не только увеличивает стоимость лечения, но и значительно ухудшает качество жизни и социальную адаптацию пациентов с СКВ [5–11]. Длительный прием и кумулятивные дозы преднизолона, по мнению ряда авторов, приводят к раннему развитию атеросклероза и его осложнений. Даже сравнительно небольшая доза преднизолона 10 мг/сут является независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений. [12, 13]. Поэтому, согласно концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T) при СКВ и обновленным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ 2019 г., при достижении улучшения, снижении активности заболевания дозу ГК следует уменьшить до 7,5 мг/сут или менее (в пересчете на преднизолон) и по возможности отменить гормональную терапию [14]. Альтернативой ГК, особенно в дебюте заболевания, может служить анти-В-клеточная терапия, которая непосредственно влияет на звенья патогенеза СКВ, блокируя В-лимфоциты. При неэффективности стандартной терапии у больных СКВ с поражением жизненно важных органов активно используется *ритуксимаб* (РТМ) – химерное антитело к CD20-маркеру В-лимфоцита, подавляющее пролиферацию В-клеток. Первым ГИБП, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 г. для лечения СКВ, стал *белimumаб* (БЛМ; Belimumab, Бенлиста®), который предупреждает рецидивы заболевания и индуцирует ремиссию. Он представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (В-lymphocyte stimulator, BlyS) – важнейшему компоненту регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. БЛМ предотвращает взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител. Официальными показаниями для назначения БЛМ являются средняя/высокая активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, высокая иммунологическая активность. По данным рандомизированных контролируемых испытаний и открытых исследований, в которых изучалась эффективность БЛМ, он способен обеспечить снижение дозы ГК, уменьшение частоты серьезных обострений и улучшение качества жизни больных СКВ. Использование комбинации РТМ и БЛМ (двойная анти-В-клеточная терапия) может стать весьма перспективным методом лечения в дебюте СКВ.

Доказана высокая эффективность РТМ у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии СКВ. Наблюдение, проведенное на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), показало, что при назначении РТМ 97 больным СКВ ответ на терапию в течение 6 мес был получен в 84% случаев. Как правило, это были пациенты с высокой степенью активности заболевания (71%) и наличием волчаночного нефрита – ВН (62%). По данным многолетнего динамического наблюдения, у них отмечались уменьшение индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K, SLEDAI-2K), нормализация лабораторных показателей и была снижена суточная доза ГК.

Большинство больных хорошо переносили как первый, так и повторные курсы терапии РТМ [15].

В проведенном нами исследовании применение БЛМ у 16 пациентов с СКВ сопровождалось снижением активности заболевания с уменьшением SLEDAI-2K в среднем с  $9,31 \pm 3,21$  до  $6,25 \pm 2,80$  балла через 1 мес и улучшением иммунологических показателей крови к 3–5-му месяцу. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии БЛМ в течение года, к концу этого срока развилась ремиссия. Такая терапия дала возможность за год снизить среднюю дозу пероральных ГК с  $14,5 \pm 4,4$  до  $8,6 \pm 2,3$  мг/сут. Нежелательные реакции возникали редко. БЛМ был отменен из-за недостаточной эффективности только в 4 (25%) случаях, остальные больные продолжили терапию [16].

Лечение БЛМ оправданно у пациентов со средней степенью активности СКВ при наличии полиартрита, поражения кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активности. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным ВН без выраженного нарушения функции почек [17].

РТМ и БЛМ различаются по механизму действия, скорости достижения клинического эффекта и влиянию на показатели иммунологической активности. В последнее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения двух этих ГИБП: РТМ – для получения быстрого эффекта и затем БЛМ – для поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований продемонстрировали ряд преимуществ такого подхода по сравнению с изолированной терапией РТМ или БЛМ [18–20]. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что последовательное назначение РТМ и БЛМ приводит к значимой деплеции и сохранению циркулирующих В-лимфоцитов в малых количествах; снижаются избыточное формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), а также концентрация антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), Sm, RNP70. Отмечено, что после применения РТМ и достижения деплеции В-клеток нарастает концентрация BlyS, который эффективно ингибируется БЛМ. Позже были представлены данные двухлетнего исследования II фазы Synbiose, включавшего 15 больных СКВ, у 12 из которых имелся ВН [19]. На фоне терапии клинический эффект был достигнут у 10 из 15 больных, у 9 пациентов с ВН уровень протеинурии снизился до  $<0,5$  г/сут. У больных с клиническим ответом на терапию отмечены снижение концентрации антител к дсДНК и C1q, увеличение содержания C3- и C4-компонента комплемента. В течение 2 лет полной репопуляции В-клеток до исходных значений не происходило. Последовательное применение ГИБП не было связано с гипогаммаглобулинемией или увеличением числа серьезных инфекций.

В нашем более раннем исследовании показана высокая эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ у 10 из 12 пациентов с СКВ [21]. Больным СКВ исходно вводили РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном в дозе от 250 мг внутривенно (в/в) капельно, после чего назначали БЛМ по стандартной схеме – 10 мг/кг 1 раз в месяц. Срок наблюдения составлял 1 год. У пациентов, получавших лечение, зарегистрированы значимое снижение активности заболевания по SLEDAI-2K (медиана исходно – 12 [9,5; 17] баллов, а через 12 мес – 2 [2; 6] балла), улучшение

иммунологических показателей крови (медиана концентрации антител к дсДНК исходно — 101 [39; 250] Ед/мл, через 12 мес — 28 [6; 112] Ед/мл, С3-компонента комплемента — 0,44 [0,39; 0,59] и 0,83 [0,81; 0,87] г/л соответственно, С4-компонента комплемента — 0,06 [0,031; 0,1] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно).

Принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность использования у больных средних и низких доз ГК с момента назначения ГИБП. Исходно 11 пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания, получавших двойную терапию ГИБП, принимали ГК в дозе от 2,5 до 20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Исключением являлась пациентка с васкулитом, поражением периферической нервной системы и почек, которая до поступления в клинику получала ГК в дозе 60 мг/сут. После присоединения к терапии БЛМ доза пероральных ГК была снижена более чем на четверть у 7 пациентов, использовавших средние и высокие дозы ГК. Обострение СКВ зафиксировано только у 1 из этих больных и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 нед. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, была возможность снижения риска развития необратимых органных повреждений благодаря быстрому купированию воспаления и применению минимально возможных доз ГК. В нашем исследовании нарастания индекса повреждения (ИП) не отмечено [21].

В клинике НИИР им. В.А. Насоновой проведено успешное нестандартное лечение 3 пациенток с СКВ с использованием двойной анти-В-клеточной терапии в дебюте заболевания. У 2 из них пероральные ГК не применялись, еще у 1 больной они были полностью отменены. Приводим эти клинические наблюдения.

#### Клиническое наблюдение 1

**Пациентка Ч.**, 33 лет, поступила в клинику НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ хронического течения, средней степени активности, с поражением суставов (артралгии, артрит), кожи (фотосенсибилизация), серозных оболочек (экссудативный перикардит); синдром Рейно, гематологические (лейкопения) и иммунологические (гипокомплементемия) нарушения, антинуклеарный фактор — АНФ+. Синдром Шёгрена, конъюнктивальный ксероз, паренхиматозный сиалоаденит. SLEDAI-2K — 9 баллов, ИП SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) — 0.

С 1999 г. отметила появление мелкоточечных высыпаний на тыльной поверхности предплечий, груди, голени во время пребывания на солнце, а также зябкость кистей, стоп и пожелтение кистей на холоде. С конца 2019 г. начали беспокоить мигрирующий артрит лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, усиленное выпадение волос, ощущение сухости во рту, инородного тела в глазах. Обратилась к терапевту по месту жительства.

При обследовании выявлены: повышение титра АНФ до 1:2560, уровня антител к RNP70 >200 Ед/мл, антител к Ro до 43,7 Ед/мл (норма — до 25), лейкопения до  $3,2 \cdot 10^9$ /л. Заподозрено системное заболевание соединительной ткани.

В марте 2020 г. госпитализирована в клинику НИИР им В.А. Насоновой. При осмотре обратило на себя внимание наличие артрита суставов кистей, артралгий локтевых и плечевых суставов. При обследовании определялись высокопозитивный титр АНФ — 1:2560, уровень С3-компонента комплемента — 0,87 г/л, С4-компонента комплемента — 0,094 г/л, антител к дсДНК — 12,8 МЕ/мл, антител к Ro — 86 Ед/мл; содержание антител к кардиолипину IgG/IgM,  $\beta_2$ -гликопротеину IgG/IgM в пределах нормы; лейкопения — до  $2,7 \cdot 10^9$ /л. При эхокардиографии обнаружен перикардит. В связи с наличием жалоб на сухость во рту выполнена сиалография и выявлен паренхиматозный сиалоаденит; тест Ширмера — 7,5 с. Поражения жизненно важных органов не установлено, но отмечалась клинико-лабораторная активность СКВ с тенденцией к выраженной антителопродукции.

Принимая во внимание молодой возраст пациентки и наличие сопутствующего синдрома Шёгрена с вовлечением слюнных желез, начата терапия РТМ по 1000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном 250 мг в/в капельно с переходом в дальнейшем на лечение БЛМ в стандартной дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц с целью достижения и поддержания полной ремиссии. На фоне терапии РТМ наблюдались выраженное улучшение, снижение клинико-лабораторной активности, SLEDAI-2K — 3 балла. В связи с необходимостью уменьшения риска развития необратимых органных повреждений было решено временно воздержаться от приема ГК и цитостатиков. С апреля 2020 г. начата терапия БЛМ, всего проведено 9 инфузий, достигнута медикаментозная ремиссия, через год SLEDAI-2K составлял 2 балла (за счет снижения уровня С3-компонента комплемента до 0,82 г/л), ИП SLICC/ACR — 0. Назначения ГК не потребовались. За все время наблюдения пациентка не получала пероральные ГК и цитостатики. (рис. 1, 2). Больная продолжает лечение БЛМ.

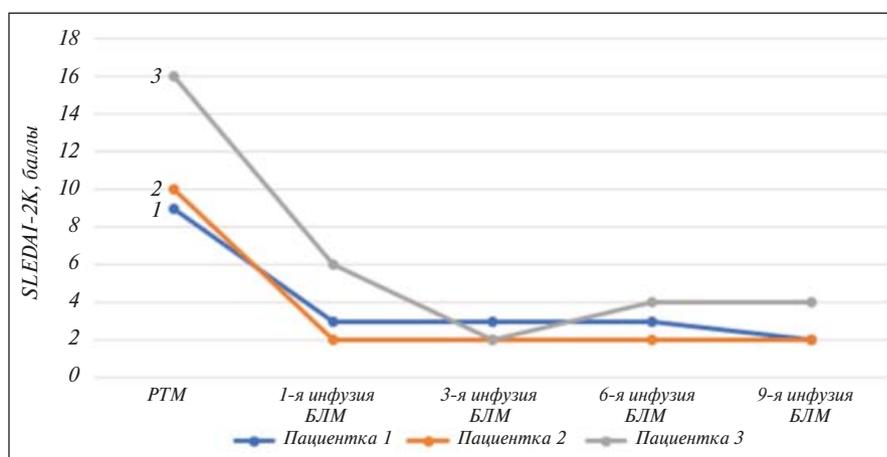
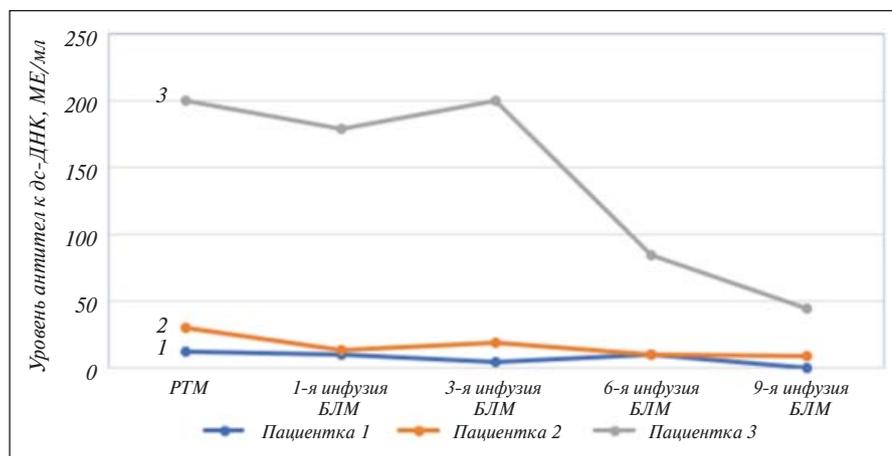


Рис. 1. Динамика активности СКВ на фоне двойной анти-В-клеточной терапии по SLEDAI-2K у 3 пациенток с СКВ<sup>1</sup>

Fig. 1. Dynamics of SLE activity during dual anti-B-cell therapy according to SLEDAI-2K in 3 patients with SLE

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [mj.ima-press.net](http://mj.ima-press.net)



**Рис. 2.** Динамика уровня антител к dsДНК на фоне двойной анти-В-клеточной терапии у 3 пациенток с СКВ

**Fig. 2** Dynamics of the level of antibodies to dsDNA during dual anti-B-cell therapy in 3 patients with SLE

### Клиническое наблюдение 2

**Пациентка А.** 38 лет, поступила в клинику НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ, хронического течения, средней степени активности, с поражением суставов (полиартрит), конституциональными нарушениями (субфебрилитет), вовлечением серозных оболочек (экссудативный плеврит), гематологическими (лимфопения) и иммунологическими (гипокомплементемия) нарушениями, АНФ+. Синдром Шёгрена с поражением слюнных желез (двусторонний паренхиматозный сиалоаденит). SLEDAI-2K – 8 баллов, ИП SLICC/ACR – 0.

Из анамнеза известно, что с июня 2018 г. возникли артралгии, артрит суставов верхних конечностей, утренняя скованность, длительностью более 1 ч, с постепенным присоединением артрита голеностопных и коленных суставов, субфебрильной лихорадки. Получала нестероидные противовоспалительные препараты с кратковременным эффектом. При обследовании у ревматолога обнаружены высокопозитивный титр АНФ – 1:10.000, антитела к dsДНК – 59 МЕ/мл (норма – до 25 МЕ/мл), ревматоидный фактор (РФ) – 82 МЕ/л, СОЭ – 27 мм/ч, лимфопения – 0,86%. Верифицирован диагноз СКВ.

В октябре 2018 г. направлена на стационарное лечение в НИИР им В.А. Насоновой, где диагноз СКВ был подтвержден. При обследовании отмечалась выраженная гипокомплементемия (концентрация С3-компонента комплемента – 0,78 г/л, С4-компонента комплемента – 0,06 г/л), повышенный уровень антител к dsДНК – 30 МЕ/л, антител к Ro – 200 Ед/мл, РФ – 30 МЕ/л, положительная проба Кумбса (+1), IgG – 24 г/л (норма – до 16 г/л) при нормальных значениях показателей общего анализа крови и мочи. Учитывая наличие РФ, антител к Ro, высокого титра АНФ, проведена сиалография с сиалометрией для исключения синдрома Шёгрена, обнаружены признаки паренхиматозного сиалоаденита. Офтальмологическое обследование поражения глаз не выявило.

Пациентке назначен гидроксихлорохин 200 мг/сут. Как и в первом наблюдении, с учетом высокой активности заболевания без поражения жизненно важных органов, молодого возраста, наличия сопутствующего синдрома Шёгрена инициирована терапия РТМ по 1000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном по 500 мг. С целью дальнейшего снижения активности и поддержания достигнутого результата через

3 мес назначена терапия БЛМ в стандартной дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц на фоне приема гидроксихлорохина по 200 мг/сут. Через 3 мес после терапии РТМ температура тела нормализовалась, артрит купировался, сохранялись артралгии, SLEDAI-2K составлял 2 балла за счет гипокомплементемии. Через 3 мес после добавления к терапии БЛМ клинических проявлений СКВ не отмечалось, удалось достичь медикаментозной ремиссии, пациентка продолжала лечение БЛМ. В течение последующих 2 лет признаков обострения не зарегистрировано, пациентка не принимала ГК, ИП – 0 баллов. Сохранялась гипокомплементемия (уровень С3-компонента комплемента – 0,3 г/л, С4-компонента комплемента – 0,053 г/л), АНФ – 1:640; антитела к dsДНК и РФ в пределах референсных значений (см. рис. 1, 2).

### Клиническое наблюдение 3

**Большая Ш.** 27 лет, поступила в клинику НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ острого течения, высокой степени активности, с поражением почек (ВН), суставов (артралгии, артрит, миалгии), гематологические (в анамнезе – лейкопения, Кумбс-позитивная анемия) и иммунологические (гипокомплементемия, антитела к dsДНК) нарушения, АНФ+. SLEDAI-2K – 16 баллов, ИП SLICC/ACR – 0.

Заболела в июле 2016 г., когда после первых срочных родов отметила появление выраженной слабости, утомляемости, эпизод потери сознания. Была госпитализирована в лечебное учреждение по месту жительства, где выявлена анемия (Hb – 35 г/л), СОЭ – 72 мм/ч; находилась в реанимационном отделении, проведены 4 переливания свежезамороженной крови, в/в введение ГК, назначен преднизолон 90 мг/сут, который принимала в течение 6 мес со снижением дозы до полной отмены. В мае 2018 г. появились отеки нижних конечностей, артралгии суставов кистей. При обследовании зарегистрирована лейкопения до  $3,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 16 мм/ч, протейнурия – 3,0 г/л, уровень антител к dsДНК – 246 МЕ/мл. Ревматологом диагностирована СКВ. Проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном в/в 500 мг №5, назначены плаквенил 200 мг/сут, медрол 16 мг/сут, который принимала 2 нед, после чего самостоятельно снизила дозу до 8 мг/сут. На фоне терапии уменьшилась выраженность отеков. При обследовании в сентябре 2018 г.: суточная протеинурия – до 1,0 г, эритроцитурия – 8–10 в поле зрения, гиалиновые цилиндры – 2 в поле зрения; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты – 22 500, лейкоциты – 7400; скорость клубочковой фильтрации – 101,9 мл/мин. В иммунологическом анализе крови: уровень антител к dsДНК – 200,6 Ед/мл, снижение содержания С3-компонента комплемента, АНФ – 1/1280. Прямая проба Кумбса положительная (+4), выявлены тепловые антитела IgG (4+) в титре 1:100, риск гемолиза высокой степени. При осмотре отмечался артрит лучезапястного сустава. Пациентка госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении обращало на себя внимание наличие отеков голеней, болезненности плечевых суставов, артрита левого лучезапястного сустава. Выявлена эритроцитурия –

8–10 в поле зрения, лейкоцитурия – 9–11 в поле зрения, гиалиновые цилиндры – 1 в поле зрения. В общем анализе мочи: белок – 0,1 г/л, суточная протеинурия – 0,1 г. Нарушений концентрационно-фильтрационной функции почек не зафиксировано, креатинин – 56 мкмоль/л, мочевины – 3,4 мкмоль/л, общий белок – 62 г/л. Гематологические показатели в пределах нормы. В иммунологическом анализе крови: АНФ – 1:640, уровень С3-компонента комплемента – 0,79 г/л, С4-компонента комплемента – 0,087 г/л, антител к дсДНК – 200 МЕ/мл, СРБ – 0,3 мг/л, антител к Ro, La – 0,1 Ед/мл.

Учитывая высокую иммунологическую активность, поражение жизненно важных органов, молодой возраст пациентки, было решено начать терапию РТМ в дозе по 1000 мг в/в капельно с премедикацией метипредом 500 мг с интервалом в 2 нед. Пациентке рекомендовано продолжить терапию метипредом 8 мг/сут, плаквенилом 400 мг/сут, начать прием микофенолата мофетила (ММФ) 1500 мг/сут.

Степень активности СКВ снизилась начиная с 1-го месяца терапии, после чего SLEDAI-2K оставался на уровне 6 баллов за счет повышения концентрации антител к дсДНК и наличия незначительного мочевого осадка (эритроцитурия – 5 в поле зрения в общем анализе мочи). С целью достижения ремиссии, безопасного снижения дозы пероральных ГК через 3 мес после первой госпитализации начато лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. На этом фоне через 3 мес удалось добиться полного купирования суставного синдрома и почечных явлений. При последующем наблюдении активный мочевой осадок в моче не выявлялся, отмечалось снижение концентрации антител к дсДНК. Начато уменьшение дозы метипреда с 8 мг до полной отмены к 6-му месяцу.

Таким образом, за 6 мес терапии у пациентки достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной персистирующей иммунологической активности. Больная продолжает лечение плаквенилом 200 мг/сут, ММФ 1000 мг/сут, БЛМ. Планируется продолжение инфузий БЛМ.

**Обсуждение.** Эффективность ГК в лечении СКВ подтверждена многолетним опытом их применения. Однако при длительном использовании ГК даже в низких и средних дозах возникает немало проблем. В частности, развитие необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК, значительно ухудшает прогноз и негативно влияет на качество жизни и социальную адаптацию. Возможности современной терапии СКВ создают предпосылки для разработки терапевтических программ без применения ГК или с назначением их в минимальных дозах.

Отмена ГК при СКВ до настоящего времени остается почти недостижимой целью. В литературе имеется ограниченное число сообщений, в которых представлены данные о частоте отмены ГК при СКВ. Так, М. Zen и соавт. [22] проанализировали 18 публикаций, посвященных проблеме терапии больных СКВ, у которых наблюдалась ремиссия: полная отмена ГК имела место в 13 работах, причем частота отмены составляла от 2,4 до 50% и более в зависимости от длительности ремиссии. М.В. Urowitz и соавт. [23] на основании данных базы Lupus Clinic (Торонто) с 1970 по 1997 г. установили, что 6,5% из 703 пациентов находились в полной ремиссии по крайней мере 1 год и только 1,7% – в течение 5 лет при полной отмене ГК. Представляют интерес сообщения о возможной отмене ГК у пациентов с ВН в случае эф-

фективной индукционной и поддерживающей терапии с развитием длительной клинико-лабораторной ремиссии. G. Morigi и соавт. [24] описали успешную и длительную отмену ГК у 52 из 73 пациентов с ВН. М.В. Condon и соавт. [25] наблюдали 50 пациентов с ВН, у которых в качестве индукционной терапии использовали РТМ в дозе 1 г и пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг, далее назначался ММФ, а ГК не применялись. Через год частичная или полная ремиссия была достигнута у 45 (90%) из 50 больных. У 11 пациентов было зафиксировано 12 случаев обострения в среднем через 65 нед после развития ремиссии, и только 2 пациентам потребовалось назначение ГК.

Эти данные открывают возможность применения РТМ как препарата первой линии при СКВ. В. Gracia-Tello и соавт. [26] продемонстрировали блестящий эффект РТМ у 16 больных ранней СКВ: назначение РТМ способствовало не только значительному снижению клинико-лабораторной активности, но и уменьшению кумулятивной дозы преднизолона по сравнению с контрольной группой, что привело к меньшей частоте необратимых органических повреждений.

Таким образом, попытка отмены ГК у больных СКВ в стадии длительной клинической ремиссии – вполне реальная задача. Согласно современной концепции терапии СКВ, достижению ремиссии с последующей отменой ГК должны способствовать длительное применение гидроксихлорохина, мультитаргетный подход к назначению цитостатиков и более раннее назначение уже доказавших свою эффективность ГИБП – РТМ и БЛМ. Имеющиеся позитивные результаты применения комбинированной терапии РТМ и БЛМ позволяют приблизиться к этой цели. Последовательное назначение ГИБП приводит к быстрому снижению активности СКВ благодаря действию РТМ и в дальнейшем к достижению и поддержанию ремиссии с помощью терапии БЛМ. Такой эффект позволяет использовать минимальные дозы ГК и создает основу для перехода на терапию без ГК у определенной группы больных СКВ. При этом следует рассматривать более раннее назначение ГИБП.

У 2 из 3 наших больных отмечалось сочетание СКВ с синдромом Шёгрена хронического течения с преимущественно кожно-суставным синдромом, что обусловило назначение РТМ. У этих пациенток отсутствовали тяжелые органические повреждения (ВН, васкулит, поражение центральной нервной системы). Адекватная анти-В-клеточная терапия позволила отказаться от назначения им пероральных ГК. У больной с ВН использовались низкие дозы ГК в момент инициации терапии ГИБП, тем не менее позднее ГК были полностью отменены. У всех 3 больных достигнута клиническая ремиссия, новых необратимых органических поражений и обострения заболевания не зарегистрировано. Такая терапия обеспечила не только выраженный клинико-иммунологический эффект, но и возможность уменьшения пероральной дозы ГК и даже полного прекращения гормональной терапии, что согласуется с концепцией «Лечение до достижения цели» при СКВ. Кроме того, все пациентки находились под тщательным наблюдением ревматолога и обследовались раз в месяц. Достигнутую ремиссию у них удавалось поддерживать благодаря ежемесячным инфузиям БЛМ, которые проводились в клинике.

**Заключение.** Таким образом, анализ данных литературы и собственный опыт позволяют сделать несколько практических выводов:

1. Отмена ГК у больных СКВ является реальной и достижимой целью терапии, как и лечение без ГК.

2. Терапия ГИБП без использования ГК возможна при определенном субтипе СКВ без поражения жизненно важных органов.

3. Решение о снижении дозы ГК до минимальной с

последующей их отменой или о полном отказе от применения ГК должно приниматься опытным ревматологом.

4. Нестандартное лечение СКВ требует тщательного наблюдения пациента, которое проводится 1 раз в месяц при высокой активности, 1 раз в 3 мес при ее снижении и 1 раз в 6 мес при достижении низкой активности или ремиссии заболевания.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
2. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):345-51. doi: 10.1097/00002281-200109000-00002.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-50. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
4. Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ и др. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2020;14(1):6-11. [Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, et al. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):6-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11
5. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
6. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
7. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702. Epub 2012 Jan 12.
8. Bruce IN. 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142. Epub 2005 Oct 18.
9. Bhangale SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013 Aug;33(8):1923-32. doi: 10.1007/s00296-013-2750-z. Epub 2013 Apr 16.
10. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25.
11. Barber MRW, Clarke AE. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):480-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000416.
12. Sheane J, Urowitz MB, Gladman DD. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus – Epidemiology, Risk Factors, Subclinical Assessment and Future Study. *Rheumatol Curr Res*. 2013;S5. doi: 10.4172/2161-1149.S5-004
13. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: what risk factors do we understand? *Lupus*. 2013 Oct;22(12):1243-50. doi: 10.1177/0961203313493031.
14. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Соловьев СК. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки – 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):496-510. [Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):496-510. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-496-510
15. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68. [Tsanyan ME, Solovyev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):159-68. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2014-159-168
16. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белиму-маба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-7. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):31-7. (In Russ.)].
17. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белиму-маба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):329-35. (In Russ.)].
18. 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.
19. 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):1474-83. doi: 10.1093/ndt/gfaa117. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260934>
21. Меснянкина АА, Соловьев СК, Никишина НЮ и др. Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белиму-маба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(4):31-8. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Nikishina NYu, et al. Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):31-8. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-4-31-38
22. Zen M, Gatto M, Nalotto L, et al. The management of systemic lupus Erythematosus (SLE) patients in Remission. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):454-8.
23. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1467-72.
24. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy

in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2013;31(4 Suppl 78): S75-81. Epub 2013 Oct 4.  
25. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre 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. Epub 2013 Jun 5.  
26. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed pati-

ents with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med*. 2017 Feb 2;4(1): e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182. eCollection 2017.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
25.11.2022/11.01.2022/15.01.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>  
Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>  
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>  
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>  
Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>