

УДК 616.313-002.524

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЮПУС-НЕФРИТЕ

К.М. Исманов, А.Т. Мамасаидов

Проведен анализ динамики клинико-лабораторных и иммунологических показателей, а также эффективности различных видов лечения при люпус-нефрите (через 6 месяцев от начала лечения).

Ключевые слова: люпус-нефрит; глюкокортикостероиды; цитостатики; ритуксимаб.

ANALYSIS OF DIFFERENT TYPES THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS

K.M. Ismanov, A.T. Mamasaidov

The article describes the analysis of the dynamics of clinical-laboratory and immunological parameters as well as the effectiveness of different types of treatment for lupus nephritis (after 6 months from the start of treatment).

Keywords: lupus nephritis; glucocorticoids; cytostatics; rituximab.

Введение. Поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов. Согласно современным международным статистическим данным, люпус-нефрит (ЛН) развивается примерно у 60 % больных СКВ, что увеличивает риск развития почечной недостаточности. ЛН продолжает оставаться одним из самых тяжелых поражений внутренних органов у больных СКВ, прогрессирующим до терминальной стадии хронической болезни почек. Частота развития последней, к сожалению, не снижается и на современном этапе, несмотря на применение ряда новых лекарственных препаратов, в том числе биологической терапии [1, 2].

На сегодняшний день известно, что ведущим звеном иммунопатогенеза люпус-нефрита является поликлональная В-активация, проявляющаяся, в частности, в накоплении при этой болезни циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), сывороточных иммуноглобулинов (Ig), антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к нативной ДНК (АТ н-ДНК). Кроме того, убедительно доказано, что В-лимфоциты играют ключевую роль в развитии иммунопатологических процессов, лежащих в основе люпус-нефрита. На фоне снижения общего содержания В-клеток в периферической крови при люпус-нефрите наблюдается характерное перераспределение субпопуляций В-клеток в сторону увеличения числа “наивных” В-клеток и плазмоблас-

тов. При люпус-нефрите, как и при других аутоиммунных заболеваниях, В-клетки играют важную роль не только в синтезе аутоантител, но и в презентировании аутоантигенов Т-клеткам [3–6].

При люпус-нефрите (а также при СКВ в целом) отмечается повышение уровня спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов [7].

Целью исследования было изучение динамики клинико-лабораторных и иммунологических показателей больных люпус-нефритом при различных видах лечения (через 6 месяцев от начала лечения).

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 143 больных СКВ с поражением почек, из них острое течение выявлено у 42 (29,5 %) больных, подострое течение – у 65 (45,5 %) и хроническое течение – у 36 (25 %) больных. Длительность заболевания до 6 месяцев отмечена у 21 (14,7 %), от 6 месяцев до 6 лет – у 74 (51,8 %) и свыше 6 лет – у 48 (33,5 %) больных. Среди пациентов было 138 женщин и 5 мужчин. Диагноз основывался на соответствующих критериях Американской ревматологической ассоциации (АРА, 1997).

Все больные методом случайной выборки были распределены на 4 группы. В I группу были включены 49 больных, во II группу – 63 больных, в III группу – 22 больных, в IV группу – 9 больных. I группа больных люпус-нефритом в качестве основной терапии получала глюкокортикостероиды (ГКС), II группа получала комбинацию ГКС

и иммунодепрессивных цитостатиков, III группа – пульс-терапию ГКС и цитостатиками, а IV группа – генно-инженерные биологические препараты.

В I группе в качестве ГКС-терапии использовали преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/сутки *per os* до клинико-лабораторной стабилизации, затем с постепенным снижением дозы до поддерживающей 5–10 мг/сутки. Во II группе использовали иммунодепрессивный цитостатик – азатиоприн (АЗА) по 1–3 мг/кг/сутки *per os* на фоне вышеуказанных доз преднизолона. В III группе использовали мегадозы ГКС и цитостатиков в режиме пульс-терапии: внутривенно капельно метилпреднизолон (МП) 500 мг 3 дня подряд и однократно циклофаспамид (ЦФ) 600 мг на 3-й день,

затем только ЦФ в той же дозе ежемесячно. В IV группе использовали анти-B-клеточный препарат ритуксимаб (Мабтера) 500 мг внутривенно капельно 2 раза с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев.

Всем больным вышеуказанных 4-х групп проводились стандартные клинико-лабораторные обследования до лечения и через 6 месяцев от начала лечения.

Результаты и их обсуждение. Результаты эффективности лечения больных люпус-нефритом оценивали спустя 6 месяцев от начала наблюдения.

В таблице 1 представлены результаты отдельных видов лечения на клинико-лабораторные и иммунологические признаки люпус-нефрита.

Таблица 1 – Эффективность различных видов лечения на клинико-лабораторные и иммунологические признаки люпус-нефрита

| Признаки | Препараты | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | ГКС, n = 49 | ГКС+АЗА, n = 6 | ГКС+ЦФ, n = 22 | Ритуксимаб, n = 9 |
| “Бабочка” | 42 (85,7 %) / 15 (30,6 %) | 59 (93,6 %) / 27 (43 %) | 19 (86,4 %) / 2 (9 %) | 8 (89 %) / 0 |
| Дискоидные высыпания | 39 (79,6 %) / 12 (24,5 %) | 54 (85,7 %) / 25 (39,7 %) | 16 (72,7 %) / 2 (9 %) | 7 (77,8 %) / 0 |
| Полиартрит | 44 (89,9 %) / 10 (20,4 %) | 58 (92 %) / 19 (30,2 %) | 18 (81,8 %) / 4 (18,2 %) | 8 (89 %) / 3 (33,3 %) |
| Фотосенсибилизация | 39 (79,6 %) / 20 (40,8 %) | 54 (85,7 %) / 27 (42,8 %) | 16 (72,7 %) / 3 (13,6 %) | 7 (77,8 %) / 3 (33,3 %) |
| Афтозный стоматит | 35 (71,4 %) / 8 (16,3 %) | 45 (71,4 %) / 18 (28,6 %) | 12 (54,5 %) / 1 (4,5 %) | 5 (55,6 %) / 0 |
| Полисерозит | 43 (79,6 %) / 5 (10,2 %) | 39 (62 %) / 8 (12,7 %) | 20 (91 %) / 2 (9 %) | 6 (66,7 %) / 0 |
| Нейролюпус | 38 (87,8 %) / 13 (26,5 %) | 51 (81 %) / 19 (30,2 %) | 14 (63,6 %) / 3 (13,6 %) | 7 (77,8 %) / 1 (11,1 %) |
| Анемия | 29 (59,2 %) / 11 (18,6 %) | 35 (55,6 %) / 15 (23,8 %) | 13 (59,1 %) / 2 (9 %) | 6 (66,7 %) / 1 (11,1 %) |
| Лейкопения | 25 (51 %) / 6 (12,2 %) | 33 (52,4 %) / 7 (11,1 %) | 15 (68,2 %) / 2 (9 %) | 7 (77,8 %) / 0 |
| Тромбоцитопения | 28 (57,2 %) / 5 (10,2 %) | 36 (57,1 %) / 5 (8 %) | 13 (59,1 %) / 0 | 6 (66,7 %) / 0 |
| Протеинурия (> 30 мг/сут) | 49 (100 %) / 15 (30,6 %) | 63 (100 %) / 31 (49,2 %) | 22 (100 %) / 12 (54,5 %) | 9 (100 %) / 2 (22,2 %) |
| Протеинурия (> 0,5 г/сут) | 29 (59,2 %) / 12 (24,5 %) | 29 (59,2 %) / 12 (19 %) | 18 (81,8 %) / 6 (27,2 %) | 8 (89 %) / 2 (22,2 %) |
| Протеинурия (> 3,0 г/сут) | 19 (38,8 %) / 6 (12,2 %) | 25 (39,7 %) / 6 (9,5 %) | 19 (86,4 %) / 2 (9 %) | 7 (77,8 %) / 0 |
| Цилиндрурия | 32 (65,3 %) / 7 (14,3 %) | 43 (68,3 %) / 15 (23,8 %) | 17 (77,3 %) / 5 (22,7 %) | 8 (89 %) / 0 |
| АНФ | 37 (75,5 %) / 17 (34,7 %) | 48 (76,2 %) / 12 (19 %) | 18 (81,8 %) / 9 (41 %) | 8 (89 %) / 1 (11,1 %) |
| АТ к ДНК (> 1:100) | 39 (79,6 %) / 24 (49 %) | 56 (89 %) / 21 (33,3 %) | 17 (77,3 %) / 8 (36,4 %) | 7 (77,8 %) / 1 (11,1 %) |

Примечание. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – показатели после 6 месяцев лечения.

Как видно из таблицы 1, в I группе больных ЛН, получавших преднизолон, отмечена положительная динамика всех изученных признаков. Так, симптом “бабочка” до лечения обнаружен у 42 (85,7 %), а через 6 месяцев – у 15 (30,6 %) больных. Дискоидные высыпания до лечения встречались у 39 (79,6 %), через 6 месяцев у 12 (24,5 %) больных. Полиартрит до лечения диагностирован у 44 (89,9 %), а через 6 месяцев – у 10 (20,4 %) больных. Фотосенсибилизация до лечения выявлена у 39 (79,6 %), через 6 месяцев – у 20 (40,8 %) больных. Афтозный стоматит до лечения диагностирован у 35 (71,4 %), а через 6 месяцев – у 8 (16,3 %) больных. Полисерозит до лечения был обнаружен у 43 (79,6 %), через 6 месяцев – у 5 (10,2 %) больных. Нейролюпус до лечения обнаружен у 38 (87,8 %), а через 6 месяцев – у 13 (26,5 %) больных. Анемия до лечения диагностирована у 29 (59,2 %), а через 6 месяцев – у 11 (18,6 %) больных. Лейкопения до лечения обнаружена у 25 (51 %), а через 6 месяцев – у 6 (12,2 %) больных. Тромбоцитопения до лечения встречалась у 28 (57,2 %), а через 6 месяцев – у 5 (10,2 %) больных. Протеинурия (> 30 мг/сут) до лечения обнаружена у всех 49 (100 %) больных, а через 6 месяцев – у 15 (30,6 %) больных. Протеинурия (> 0,5 г/сут) до лечения встречалась у 29 (59,2 %), через 6 месяцев – у 12 (24,5 %) больных. Протеинурия (> 3,0 г/сут) до лечения диагностирована у 19 (38,8 %), а через 6 месяцев – у 6 (12,2 %) больных. Цилиндрурия до лечения обнаружена у 32 (65,3 %), а через 6 месяцев – у 7 (14,3 %) больных. АНФ до лечения обнаружен у 37 (75,5 %), а через 6 месяцев – у 17 (34,7 %) больных. АТ к ДНК до лечения выявлены у 39 (79,6 %), а через 6 месяцев – у 24 (49 %) больных. Таким образом, частота встречаемости вышеуказанных признаков постепенно снижалась через 6 месяцев.

Согласно таблице 1, во II группе больных, получавших ГКС + АЗА, отмечена такая же положительная динамика всех изученных признаков ЛН. Симптом “бабочка” до лечения обнаружен у 59 (93,6 %), а через 6 месяцев – у 27 (43 %) больных. Дискоидные высыпания до лечения встречались у 54 (85,7 %), через 6 месяцев – у 25 (39,7 %) больных. Полиартрит до лечения диагностирован у 58 (85,7 %), а через 6 месяцев – у 19 (30,2 %) больных. Фотосенсибилизация до лечения выявлена у 54 (85,7 %), а через 6 месяцев – у 27 (42,8 %) больных. Афтозный стоматит до лечения диагностирован у 45 (71,4 %), через 6 месяцев – у 18 (28,6 %) больных. Полисерозит до лечения встречался у 39 (62%), а через 6 месяцев – у 8 (12,7 %) больных. Нейролюпус до лечения обнаружен у 51 (81 %), через 6 месяцев – у 23 (36,5 %) больных. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения до лечения регистрировались у 35 (55,6 %), 33 (52,4 %) и у 36 (57,1 %) больных. Через 6 месяцев лечения

анемия сохранялась у 15 (23,8 %), лейкопения – у 7 (11,1 %), а тромбоцитопения – у 5 (8 %) больных. Протеинурия (> 30 мг/сут) до лечения диагностирована у всех 63 (100 %) больных, а через 6 месяцев – у 31 (65 %) больных. Протеинурия (> 0,5 г/сут) до лечения выявлена у 29 (59,2 %), а через 6 месяцев – у 11 (17,5 %) больных. Протеинурия (> 3,0 г/сут) до лечения диагностирована у 25 (39,7 %), а через 6 месяцев – у 6 (9,5 %) больных. Цилиндрурия до лечения встречалась у 43 (68,3 %), через 6 месяцев – у 15 (23,8 %) больных. АНФ до лечения обнаружен у 48 (76,2 %), а через 6 месяцев – у 12 (19 %) больных, т. е. отмечалось постепенное снижение частоты встречаемости этого признака через 6 месяцев. АТ к ДНК до лечения встречались у 56 (89 %), через 6 месяцев – у 21 (33,3 %) больных.

Из таблицы 1 видно, что под влиянием пульс-терапии МП + ЦФ отмечалась положительная динамика всех признаков ЛН. Причем наблюдаемая позитивная динамика более выражена по сравнению с предыдущими видами лечения. Важно то, что к концу 6-месячного курса лечения такие клинико-лабораторные признаки, как “бабочка”, дискоидные высыпания, афтозный стоматит, нейролюпус, анемия, лейкопения, выраженная протеинурия более 3,0 гр/сутки, отмечены только у 9 % больных, тромбоцитопения не регистрировалась ни в одном случае, т. е. не встречалась ни у одного больного, а иммунологические показатели активности процесса (АНФ и АТ к ДНК) снизились более чем в 2 и 3 раза, соответственно.

Также в таблице 1 показано, что на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом отмечалась более выраженная положительная динамика всех изученных признаков ЛН. Примечательно то, что к концу 6-го месяца лечения частота выявляемости таких клинических признаков, как “бабочка”, афтозный стоматит, полисерозит снизилась до полного исчезновения, т. е. не наблюдалась ни у одного больного. Такие лабораторные признаки, как лейкопения, тромбоцитопения, протеинурия более 3 гр/сутки, цилиндрурия к 6-му месяцу лечения также полностью исчезли. Со стороны других показателей наблюдалась также существенное снижение (более 2–7 раз) к концу 6-го месяца лечения ритуксимабом. Важно то, что произошло значительное снижение содержания в крови иммунологических показателей активности болезни (АНФ и АТ к ДНК), причем через 6 месяцев отмечено снижение их в более чем 7–8 раз (АНФ и АТ к ДНК, соответственно, с 89 % и 77,8 % до 11,1 % в обоих случаях).

В таблице 2 показана эффективность различных видов лечения люпус-нефрита.

Из таблицы 2 видно, что в I группе больных ЛН, получавших ГКС (монотерапия), значитель-

Таблица 2 – Результаты эффективности различных видов лечения люпус-нефрита

| Характер лечения | Число б/х | Эффективность лечения | | | |
|--|---------------|------------------------|----------------|---------------|---------------|
| | | значительное улучшение | улучшение | без эффекта | ухудшение |
| I группа (ГКС, монотерапия) | 49 (100 %) | 8 (16,3 %) | 28 (57,1 %) | 7 (14,3 %) | 6 (12,2 %) |
| II группа (ГКС + Цитостатики) | 63 (100 %) | 24 (38,1 %) | 26 (41,3 %) | 9 (14,2 %) | 4 (6,4 %) |
| III группа (пульс-терапия ГКС + Цитостатики) | 22 (100 %) | 13 (59,1 %) | 6 (27,3 %) | 2 (9,1 %) | 1 (4,5 %) |
| IV группа (Ритуксимаб) | 9 (100 %) | 7 (77,8 %) | 2 (22,2 %) | - | - |

ное улучшение обнаружено у 8 (16,3 %), улучшение – у 28 (57,1 %), без эффекта – у 7 (14,3 %) и ухудшение – у 6 (12,2 %) больных. Во II группе больных ЛН, получавших комбинацию ГКС и иммунодепрессивных цитостатиков, значительное улучшение отмечалось у 24 (38,1 %), улучшение – 26 (41,3 %), без эффекта – у 9 (14,2 %) и ухудшение наблюдалось у 4 (6,4 %) – больных. В III группе больных ЛН, получавших пульс-терапию ГКС и цитостатиками, значительное улучшение отмечалось у 13 (59,1 %), улучшение – у 6 (27,3 %), без эффекта – у 2 (9,1 %) и ухудшение – у 1 (4,5 %) больного. В IV группе получавших генно-инженерные биологические препараты больных ЛН, значительное улучшение отмечалось у 7 (77,8 %), улучшение – у 2 (22,2 %) пациентов, без эффекта и ухудшение не отмечались ни у одного больного.

Выводы

1. При всех вышеуказанных видах лечения ГКС, ГКС и цитостатиками отмечается положительная динамика клинико-лабораторных и иммунологических показателей ЛН, но эта динамика более выражена на фоне лечения ритуксимабом.

2. На фоне монотерапии ГКС улучшение и значительное улучшение отмечено у 73,4 % больных ЛН, на фоне лечения ГКС и цитостатиками – у 79,4 %, на фоне пульс-терапии ГКС и цитостатиками – у 86,4 % и на фоне лечения ритуксимабом – у 100 %.

3. Применение ритуксимаба является высокоэффективным методом лечения тяжелых форм ЛН.

Литература

1. *B.H. Hahn.* American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Manage-

ment of Lupus Nephritis / B.H. Hahn., M.A. McMahon, A. Wilkinson et al. // *Arthritis care & Research.* 2012. Vol. 64. № 6. P. 797–808.

2. *G.K. Bertsias., M. Tektonidou, Z. Amoura et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERAEDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis.
3. *Сперанский А.И.* Клинико-иммунологические субтипы системной красной волчанки / А.И. Сперанский, В.А. Насонова, С.М. Иванова // *Тер. архив.* 1992. № 5. С. 6–9.
4. *Sahne T.* Tools for prediction of diagnosis and prognosis in RA: cartilage bone degradation / T. Sahne // *Избранные тезисы Европейского конгресса ревматологов (EULAR– 2005) в сб. материалов конф. “Актуальные вопросы ревматологии”.* Алматы, 2005. С. 91.
5. *Мамасаидов А.Т.* Клиническое значение показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях / А.Т. Мамасаидов, Г.О. Мурзабаева, Г.А. Кульчинова // *Научно-практический журнал. Ревматология.* М., 2003. № 2. С. 66.
6. *Юсупов Ф.А.* Клинико-иммунологическое значение показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой с поражением нервной системы / Ф.А. Юсупов, А.Т. Мамасаидов, А.М. Мурзалиев и др. // *Медицинская иммунология.* 2004. Т. 6. № 6. С. 567–572.
7. *Renaudineau Y.* Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus / Y. Renaudineau, J.O. Pers, B. Bendaoud et al. // *Autoimmun Rev.* 2004. № 3. P. 516–523.