



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
ревматологии
ФППОВ

Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки

Д. м. н. Н.Г. КЛЮКВИНА

В статье представлена современная концепция патогенетической терапии системной красной волчанки (СКВ). Дана характеристика основных лекарственных препаратов, перечислены показания к их применению, стандартно используемые дозы. Приведены основные результаты многоцентровых исследований эффективности и переносимости лекарственных препаратов при СКВ. Сформулирован алгоритм лечения больных в зависимости от степени активности и топика поражения.

Системная красная волчанка – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1]. Отличительной особенностью СКВ являются хроническое течение с чередованием ремиссий и обострений и возможность вовлечения в патологический процесс новых органов и систем на любой стадии заболевания.

В начале XX века заболевание считалось фатальным, так как около половины больных погибали в течение первых лет и даже месяцев с момента развития симптоматики. За столетие ситуация изменилась: выживаемость больных существенно возросла и достигла 90% спустя 5 лет и 80% через

10 лет после установления диагноза [2]. Главными составляющими достигнутого успеха считают совершенствование методов диагностики заболевания, использование новых схем иммуносупрессивной терапии и доступность современных методов лечения при развитии необратимого органного повреждения (трансплантация почки, эндопротезирование суставов и др.).

Однако ряд проблем, касающихся курации больных СКВ, остаются актуальными и на современном этапе. СКВ свойственна непредсказуемость течения, возможность рецидивов даже на фоне терапии и отсутствие четких предикторов развития обострения. Нередко наблюдается рефрактерность к традиционным методам лечения. Развитие побочных эффектов лекарственных препаратов лимитирует применение у части больных адекватных терапевтических схем. Возросшая продолжи-

тельность жизни больных СКВ, погибавших ранее в молодом возрасте, ассоциируется с накоплением бремени сопутствующей патологии (атеросклероза, остеопороза и др.) и необратимым повреждением внутренних органов вследствие самого заболевания и проводимой терапии.

СКВ – хроническое заболевание, которое требует длительного, в большинстве случаев пожизненного приема лекарственных препаратов, причем тактика терапии и дозы препаратов должны постоянно модифицироваться в зависимости от клинической ситуации. Современные цели лечения многогранны и заключаются в достижении клинико-лабораторной ремиссии заболевания, предотвращении поражения жизненно важных органов (в первую очередь почек и центральной нервной системы), своевременном выявлении и контроле сопутствующей патологии, профилактике осложнений лекарственной терапии и улучшении качества жизни.

Основным патогенетическим лекарственным средством у больных СКВ являются глюкокортикоиды (ГК), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГК считаются препаратами выбора при всех вариантах СКВ, независимо от давности и активности болезни. Длительный эмпирический опыт ревматологов свидетельствует, что ГК следует давать больным СКВ в течение многих лет, в основном пожизненно, постепенно переходя с вы-



соких доз в фазе высокой активности заболевания до поддерживающих доз при стабильном состоянии, сохраняя минимальные дозы даже в период стойкой клинической ремиссии [3].

Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сутки), с умеренной активностью – средние дозы (20–40 мг/сутки). При наличии тяжелой органной патологии – диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите, гематологических нарушениях (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном поражении кожи – необходимы более высокие дозы ГК – свыше 40 мг/сутки. Длительность иницирующей ГК-терапии в зависимости от активности и скорости достижения клинического эффекта колеблется от 4 до 12 недель. Снижение дозы проводится постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5–10 мг/сутки) следует принимать длительно [4, 5].

Сверхвысокие дозы ГК внутривенно (15–20 мг/кг веса) – так называемая пульс-терапия (от англ. pulse – толчок, удар) – оказались весьма эффективными при развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ. Патофизиологическим обоснованием применения ударных доз ГК является их способность активно взаимодействовать с системой иммунитета и подавлять воспалительные реакции путем влияния на подавляющее большинство известных цитокинов, при этом внутривенное введение значительно превосходит по эффективности пероральное назначение в аналогичных дозировках. У определенной категории больных с быстро прогрессирующим течением и наличием прогностически неблагоприятных факторов (молодой возраст, активные формы волчаночного нефрита, диффузное поражение центральной нервной системы, высокая иммунологическая активность) данный метод лечения должен ис-

пользоваться с дебюта заболевания или незамедлительно при обострении. Наряду с быстрым достижением эффекта при использовании сверхвысоких доз ГК, отмечено такое дополнительное положительное свойство пульс-терапии, как стероид-сберегающее действие, позволяющее впоследствии для подавления активности назначать меньшие дозы пероральных ГК [6, 7].

Эра применения ГК в ревматологии, стартовавшая в середине 50-х гг. прошлого века, коренным образом изменила ситуацию в лечении больных ревматическими заболеваниями и в первую очередь СКВ, однако не решила всех проблем. Монотерапия ГК не всегда позволяет достигнуть ремиссии при отдельных вариантах СКВ и не улучшает отдаленные результаты. В связи с этим уже в конце 1960-х гг. выработана стратегия комплексного лечения заболевания с одновременным назначением цитостатических иммунодепрессантов, аминохинолиновых производных и других лекарственных препаратов [8].

До настоящего времени больным СКВ наиболее часто назначались следующие цитостатические препараты: циклофосфамид (ЦФ) и азатиоприн (АЗА); в ряде случаев используются хлорбутин, метотрексат, циклоспорин А и лефлуномид. Введение цитостатиков в лечебные схемы позволяет увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК. Показаниями к назначению цитостатических иммунодепрессантов являются активный волчаночный нефрит (ВН) и генерализованный васкулит; поражение центральной нервной системы, высокая активность болезни и резистентность к ГК; развитие побочных реакций ГК уже на первых этапах лечения; необходимость уменьшения поддерживающей дозы преднизолона.

Циклофосфамид – препарат выбора в составе индукционных схем лечения при активном ВН и

тяжелом поражении ЦНС. Препарат назначается ежемесячно по 0,5–1 г/м² внутривенно капельно в течение 6 месяцев, затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и приемом ГК внутрь. Назначение ЦФ часто позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (такие как тромбоцитопения, нейтропения, легочные геморрагии, системный васкулит и др.) [9].

Азатиоприн используют для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии ВН, при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6–9 месяцев [10].

Метотрексат (МТХ) иногда назначают при рефрактерном к монотерапии ГК артрите и поражениях кожи. МТХ также оказывает положительное влияние на такие проявления СКВ, как алопеция, плеврит и слабость; у половины больных удается уменьшить суточную дозу ГК [11]. Циклоспорин А (ЦсА) (в дозах < 5 мг/кг в сутки) – препарат второго ряда

Существенный прогресс в лечении больных системной красной волчанкой связан с ранней диагностикой заболевания, своевременным назначением лечения, совершенствованием терапевтических схем, а также со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов.

при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и тромбоцитопении [12]. В ряде исследований



показана эффективность невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите.

Имеются положительные результаты использования внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тромбоцитопении, поражении ЦНС (судорожный синдром, кома, поперечный миелит), антифосфолипидном синдроме и нефрите. Препарат главным образом применяется в случае развития угрожающих для жизни состояний, эффект наступает достаточно быстро, в течение нескольких дней, однако бывает, как правило, непродолжительным. Схемы назначения препарата в настоящее время не стандартизированы; обычная доза ВВИГ варьирует от 0,4 до 2 г/кг веса в течение 4–5 дней. Следует отметить, что мнения о действии ВВИГ при люпус-нефрите достаточно противоречивы: наряду с данными о снижении протеинурии, увеличении клиренса креатинина и регресса нефротического синдрома, зарегистрированы случаи нефротоксичности препарата [13]. Данное осложнение требует обдуманного подхода к назначению ВВИГ у больных с поражением почек и тщательного мониторинга терапии.

Особое место в лечении больных СКВ занимают аминохинолиновые производные (АП). Хлорохин фосфата (Делагил) и гидроксихлорохин сульфата (ГКХ, Плаквенил) в течение многих лет с успехом применялись при СКВ, главным образом при невысокой и умеренной активности болезни [14].

Детальное изучение механизмов действия препаратов обнаружило противовоспалительный, антиагрегантный, гиполипидемический, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный, гипогликемический и анальгетический эффекты, что позволило по-новому взглянуть на возможность использования АП при СКВ. Доказано, что прием АП достоверно снижает частоту обострений СКВ (как умеренных, так и тяжелых) и способствует уменьшению дозы принимаемых внутрь

ГК. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили антитромботическую роль АП у больных антифосфолипидным синдромом при назначении их в профилактических целях. Получены данные о протективном действии АП в отношении поражения жизненно важных органов: применение ГКХ (Плаквенил) снижало риск возникновения почечной патологии на 70% и поддерживало ремиссию волчаночного нефрита. Ранее назначение АП сопровождалось снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов. Многоцентровое исследование LUMINA (Lupus in Minorities: Nature versus nurture) продемонстрировало статистически достоверные различия в частоте и структуре летальности в зависимости от приема АП: при использовании препарата отмечено меньшее количество смертей, в том числе не зарегистрировано неблагоприятных исходов вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Высказано предположение о протективном действии АП в отношении развития злокачественных новообразований у больных СКВ. Имеются сведения о снижении уровня холестерина, положительном действии на костный метаболизм, уменьшении риска развития сахарного диабета 2 типа. Доказана эффективность и безопасность АП в период гестации и при грудном вскармливании. Недавно продемонстрирована ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений [15, 16].

Таким образом, современная стратегия использования АП у больных СКВ предполагает необходимость включения данных препаратов в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Хороший профиль переносимости позволяет использовать АП, в первую очередь Плаквенил (обладающий меньшей токсичностью по сравнению с Делагилом), сколько угодно долго в течение болезни.

Достигнутый в последние годы существенный прогресс в лечении больных СКВ связан не только с ранней диагностикой заболевания, своевременным назначением лечения, совершенствованием терапевтических схем, но и со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов. Внимание ревматологов оказалось направленным на препараты с селективной иммуносупрессивной активностью, в первую очередь на микофенолата мофетил (ММФ). ММФ является предшественником (пропрепаратом) микофенольной кислоты (МФК), обладающей антибактериальными, антивирусными, антигрибковыми, противоопухолевыми и иммуносупрессивными свойствами. МФК ингибирует инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназу II типа, экспрессирующуюся в активированных Т- и В-лимфоцитах. Цитостатический эффект МФК и ММФ ограничивается лимфоцитами, не оказывая влияния на большинство делящихся клеток других типов. Механизмы действия МФК включают подавление образования популяции цитотоксических лимфоцитов, нарушение экспрессии молекул адгезии, снижение выработки ФНО- α и ИЛ-1, ингибирование индуцированной формы синтазы оксида азота.

Около 15 лет назад стали появляться первые сообщения о применении ММФ у больных СКВ, главным образом при рефрактерности к традиционным методам лечения. К настоящему времени результаты РКИ (более 1500 больных) продемонстрировали одинаковую (а по ряду показателей и более высокую) эффективность ММФ в терапевтической дозе 2–3 г/сутки по сравнению с ЦФ у больных ВН (в качестве индукционной и поддерживающей терапии) при лучшей переносимости. Отмечено положительное действие препарата на экстраренальные проявления СКВ: анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Терапия ММФ ассоциировалась с достоверным снижением индексов активности заболева-



ния и положительной динамикой лабораторных показателей (снижением СОЭ и уровней антител к двуспиральной ДНК, повышением концентрации С3 компонента комплемента). У больных, принимавших ММФ, отмечен более быстрый темп уменьшения дозы ГК. Есть данные об эффективности ММФ при неконтролируемой активности заболевания, а также при резистентности к предшествующей иммуносупрессивной терапии [17]. Показано протективное действие ММФ в отношении развития обострений заболевания у больных с «продромальными» лабораторными отклонениями. Приемлемый спектр побочных явлений, положительное влияние на качество жизни, другие преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного действия и неблагоприятного влияния на гонады, антиатерогенное действие и др.) позволяют рассматривать ММФ как один из наиболее перспективных препаратов в лечении больных СКВ [18–20].

Совершенствование знаний об иммунопатогенезе СКВ повлекло за собой разработку и внедрение генно-инженерных биологических препаратов. Хорошо известно, что для СКВ характерна гиперреактивность В-клеток, которые играют важную роль не только в синтезе аутоантител, но и в презентации аутоантигенов Т-клеткам. Перспективным направлением фармакотерапии СКВ являются препараты, блокирующие пролиферацию В-клеток. Большие надежды у больных СКВ, безусловно, связаны с ритуксимабом, который представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов – CD20. Действие ритуксимаба направлено на подавление активности В-клеток за счет антитело-зависимой клеточной и комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибиции клеточной пролиферации и индукции

апоптоза В-лимфоцитов. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки-предшественники, незрелые, зрелые и наивные В-лимфоциты, за исключением плазматических клеток, на мембранах которых CD20 не экспрессируется [21].

К настоящему времени накоплен опыт применения ритуксимаба у около 1000 больных СКВ. Показанием к назначению препарата в подавляющем большинстве случаев являлось тяжелое течение заболевания (у половины – пролиферативный ВН), рефрактерное к стандартным методам лечения. Основная часть больных получали монотерапию ритуксимабом (4 инфузии в неделю из расчета 375 мг/м²), и 30% – сочетание препарата с ЦФ. В целом лечение ритуксимабом приводило к достоверному снижению активности заболевания более чем у 80%. Клинический эффект ритуксимаба сопровождался положительной динамикой морфологических изменений в клубочках, по данным повторных биопсий. Наряду с подавлением активности ВН, отмечалось действие ритуксимаба на экстра-ренальные проявления СКВ (кожный синдром, поражение ЦНС, артрит). Особый интерес вызывают данные о быстром развитии улучшения у больных с тяжелым поражением ЦНС (потеря сознания, судороги, атаксия, дезориентация), цитопеническими кризами, катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Представляется важным, что высокая эффективность терапии ритуксимабом наблюдалась у больных при неэффективности интенсивной терапии, включающей ударные дозы ГК, ЦФ в комбинации с экстракорпоральными методами лечения. Имеется опыт применения ритуксимаба при тяжелых гематологических проявлениях (гемолитической анемии и тромбоцитопении) и при таких редких проявлениях СКВ, как гипокомплементарный уртикарный васкулит и легочная артериальная гипертензия. Исследователи отмечают достаточно хорошую переносимость

препарата, при этом подавляющее большинство побочных реакций, возникающих во время или после проведения инфузии, связаны главным образом с белковой основой препарата. Для профилактики развития подобных нежелательных явлений используются ГК в невысоких дозах, антигистаминные препараты, регулируется скорость введения. Убедительных доказательств, свидетельству-

Приемлемый спектр побочных явлений, положительное влияние на качество жизни, а также такие преимущества микофенолата мофетила, как селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного действия и неблагоприятного влияния на гонады, антиатерогенное действие и др., позволяют рассматривать микофенолата мофетил как один из наиболее перспективных препаратов в лечении больных системной красной волчанкой.

ющих об увеличении риска развития оппортунистических инфекций на фоне терапии ритуксимабом, не получено [7].

Предварительные результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективах применения ритуксимаба у больных с прогностически неблагоприятными вариантами течения СКВ и при развитии критических состояний, непосредственно угрожающих жизни больных. Есть свидетельства высокой эффективности повторных курсов терапии ритуксимабом в случае развития обострения [22, 23].



Таблица 1. Алгоритм лечения больных СКВ*

	Поражение кожи	Поражение суставов	Поражение почек	Цитопении	Поражение ЦНС
Низкая степень активности	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,25–0,5 мг/кг/день НПВП 			<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5 мг/кг/день ГКХ 	
Умеренная степень активности	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,25–0,5 мг/кг/день ГКХ 200–400 мг/день МТХ 7,5–10 мг/неделю АЗА 1–2 мг/кг/день 		<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ЦФ ММФ АЗА, ЦсА Ритуксимаб 	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ГКХ АЗА ММФ ВВИГ Пульс-терапия МП Ритуксимаб 	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ЦФ Пульс-терапия ММФ Ритуксимаб
Высокая степень активности					

* СКВ – системная красная волчанка, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКХ – гидроксихлорохин, МТХ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ЦФ – циклофосфамид, ММФ – микофенолата мофетил, МП – метилпреднизолон, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Рассматриваются возможности использования у больных СКВ некоторых иммуномодуляторов, таких как талидомид, биндарит и нуклеозидные аналоги (флударабин, мизорибин, лефлуномид). Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о синергичном действии комбинации нуклеозидных аналогов и циклофосфамида; подобные схемы лечения с успехом в течение длительного времени уже применяются в онкологии. Что касается больных СКВ, появились сообщения об эффективности данных препаратов у больных с волчаночным нефритом, доказано их стероид-сберегающее действие [24].

Проходят клинические испытания другие генно-инженерные биологические препараты: эспратузумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизированные антитела к CD20), белиумаб (моноклональные антитела, ингибирующее биологическую активность BlyS (B lymphocyte stimulator protein)), тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к мембранной и растворимой форме рецепторов к ИЛ-6), абатацепт (блокатор CD-28-опосредованной стимуляции Т-лимфоцитов) и др. [25].

Наличие у больных СКВ вторичного АФС также вносит свои коррективы в схемы лечения. Основной задачей у данной категории больных является профи-

лактика повторных тромбозов, в связи с чем широко используются оральные антикоагулянты (ОАК) и антиагреганты. Среди ОАК наибольшее распространение получили производные кумарина, в частности варфарин, а среди антиагрегантов на первом месте стоит ацетилсалициловая кислота.

Большие надежды возлагаются на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии с использованием аргиналов, гиудинов, антикоагулянтных пептидов и антитромбоцитарных агентов [26].

Важным направлением фармакотерапии является профилактика и лечение сопутствующей патологии (раннего атеросклероза, остеопороза, инфекционных заболеваний и др.), которая оказывает не менее негативное влияние на жизненный прогноз, чем сама СКВ. Это определяет необходимость широкого внедрения современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоретических и антимикробных препаратов. Поскольку некоторые из них, например статины и бисфосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, их применение потенциально может повысить эффективность лечения [27].

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что все больные с момента установления диагноза СКВ нуждаются в назначении ГК и АП. При наличии пока-

заний к терапии добавляются цитотоксические препараты, проводится пульс-терапия или другие интенсивные методы лечения, в том числе использование генно-инженерных биологических препаратов (табл. 1). Прогностически неблагоприятные варианты СКВ, с поражением жизненно важных органов, требуют незамедлительного решения об интенсификации лечения и об использовании агрессивных методов. Всем больным СКВ с дебюта заболевания целесообразно назначение симптоматических препаратов по терапевтическим показаниям для коррекции и профилактики осложнений заболевания и проводимой терапии.

Лечение СКВ продолжает оставаться одной из наиболее важных и нерешенных проблем современной клинической медицины. В настоящий момент имеется возможность достаточно эффективно воздействовать на патологический процесс. При умелом применении даже сильнодействующих препаратов можно не только значительно улучшить выживаемость больных СКВ, но и избежать серьезных осложнений проводимой терапии. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии заболевания, и применение новых препаратов создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных. ☺