



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

³ Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Е.А. Белолипецкая¹, И.Б. Беляева¹, В.И. Мазуров¹, С.В. Лапин²,
О.Ю. Ткаченко², В.И. Гусева², Е.А. Трофимов¹, О.В. Инамова³

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Цель исследования: изучить влияние разных схем иммуносупрессивной терапии на клинко-иммунологическую активность и динамику антифосфолипидных антител (АФА) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) в зависимости от выявленных групп аллельных генов HLA локуса DRB1.

Материал и методы. В исследование включено 52 пациента с активной СКВ. Их разделили на две группы по 26 человек. Основную группу составили больные СКВ с АФА, 19 из них с АФС, контрольную – больные СКВ без АФА. В зависимости от терапии пациенты обеих групп были разделены на две подгруппы.

Подгруппа А получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 и циклофосфамидом 1000 мг в/в капельно однократно. Кроме того, два пациента с СКВ и АФС применяли ритуксимаб 1000 мг в/в капельно два введения с перерывом две недели. Подгруппе Б назначены преднизолон 1 мг/кг/сут перорально в течение четырех недель, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. В дальнейшем все участники исследования получали комбинированную терапию: перорально преднизолон 0,5 мг/кг/сут со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут.

Длительность наблюдения – шесть месяцев.

Оценивались активность СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, уровень антител к двуспиральной ДНК, компоненты комплемента и АФА, определялись группы аллельных генов HLA локуса DRB1.

Результаты. У пациентов с СКВ и АФС по сравнению с больными СКВ с бессимптомным носительством АФА наблюдается более значимая активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и высокий уровень антикардиолипидных антител иммуноглобулина (Ig) G и антител к бета-2-гликопротеину 1 (анти-бета-2-ГП-1). При активном течении СКВ, сочетающейся с АФС, применение интенсивных схем иммуносупрессивной терапии, включающих комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, способствует существенному снижению активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI, уровня антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, аннексину IgM, анти-бета-2-ГП-1. Аллельный ген HLA-DRB1*13 чаще обнаруживается у пациентов с СКВ и АФС. У больных СКВ, являющихся носителями аллельного гена HLA-DRB1*07, применение иммуносупрессивной терапии достоверно чаще приводит к снижению клинко-лабораторной активности СКВ (≤ 3 балла по индексу SELENA-SLEDAI), чем у носителей других локусов DRB1.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессивная терапия, антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, антитела к аннексину, аллели гена HLA локуса DRB1



Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся иммуновоспалительным повреждением различных тканей и внутренних органов. У 50% больных СКВ при наличии антифосфолипидных антител (АФА) развивается вторичный антифосфолипидный синдром (АФС) [1, 2]. Последний представляет собой симптомокомплекс: рецидивирующие тромбозы и/или акушерская патология (чаще невынашивание беременности) и связан с синтезом АФА: волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипидных антител (АКЛ) и антител к бета-2-гликопротеину 1 (анти-бета-2-ГП-1) [1].

Частота обнаружения АФА у больных СКВ варьируется – от 12 до 44% для ВА и от 10 до 19% для анти-бета-2-ГП-1.

В 2003 г. описан серонегативный вариант АФС, при котором в крови не определяются диагностически значимые титры антител, однако могут присутствовать антитела к протромбину, аннексину V, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (аФС-ПТ) и отрицательно заряженным фосфолипидам [3]. Роль указанных антител в клинических проявлениях АФС до конца не определена.

СКВ и АФС ассоциируются с генами главного комплекса гистосовместимости HLA. Одним из самых значимых генов, которыми обусловлена СКВ, является HLA-DRB1. При этом наличие определенных аллелей связано не столько с самим заболеванием, сколько с продукцией определенных антител [4].

В терапии СКВ основная роль отводится препаратам с иммуносупрессивными свойствами: глюкокортикостероидам (ГКС), цитостатикам (циклофосфамиду, азатиоприну, метотрексату, микофенолата мофетилу), аминоксинолиновым средствам (хлорохину, гидроксихлорохину).

Наиболее эффективными при СКВ признаны ГКС короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон).

При высокой активности СКВ для достижения быстрого контроля над заболеванием можно использовать пульс-терапию (метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно последовательно три инъекции, затем ежемесячно) [5, 6].

Цитотоксические препараты применяются в комплексе с ГКС, что позволяет ускорить достижение ремиссии и снизить поддерживающую дозу последних. Циклофосфамид (Эндоксан) считается препаратом выбора для индукции ремиссии при волчаночном нефрите и тяжелом поражении центральной нервной системы. Препарат применяется с ГКС в комбинированной пульс-терапии в дозе 1000 мг в/в капельно однократно в первый день [6]. Азатиоприн 50–150 мг/сут используется для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии люпус-нефрита, лечения аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении, поражений кожи, генерализованной СКВ. Микофенолата мофетил 1000–3000 мг/сут применяется при люпус-нефрите. Метотрексат 15–30 мг/нед является препаратом выбора при волчаночном артрите и поражениях кожи.

Гидроксихлорохин 200–400 мг/сут снижает риск тромбообразования, способствует поддержанию ремиссии и предупреждению рецидивов у пациентов с СКВ и АФА [5]. Необходимо отметить, что влияние иммуносупрессивной терапии на АФА у больных СКВ и АФС до сих пор не определено [6, 7].

При СКВ и АФС представляется перспективным использование генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело против антигена CD20, экспрессируемого на В-лимфоцитах. Режим применения стандартный – две в/в инфузии по 500–1000 мг с интервалом две недели каждые шесть месяцев.

Установлено, что у больных СКВ ритуксимаб снижает уровень АФА. Однако в исследовании D. Erkan и соавт. у больных СКВ

В терапии системной красной волчанки основная роль отводится препаратам с иммуносупрессивными свойствами: глюкокортикостероидам, цитостатикам (циклофосфамиду, азатиоприну, метотрексату, микофенолата мофетилу), аминоксинолиновым средствам (хлорохину, гидроксихлорохину)

и АФС не обнаружено динамики значений АФА на фоне такого лечения [8, 9]. Опыт применения препарата у пациентов с СКВ и АФС недостаточно большой, поэтому, чтобы сделать окончательный вывод об эффективности или неэффективности ритуксимаба у таких больных, требуются дальнейшие наблюдения и исследования.

Для профилактики тромбозов у пациентов с СКВ и АФС назначают антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, дипиридамола). При эпизодах тромбоза показаны антикоагулянты прямого действия (гепарин натрия (индивидуальный подбор дозы) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, низкомолекулярный гепарин), в дальнейшем – непрямые антикоагулянты (варфарин с контролем дозы в зависимости от уровня международного нормализованного отношения) [5, 6].

Целью нашего исследования стала оценка влияния разных схем иммуносупрессивной терапии, включая применение блокаторов пролиферации зрелых В-лимфоцитов (ритуксимаба), на клинко-иммунологическую активность и динамику АФА у больных СКВ с и без АФС в зависимости от выявления групп аллельных генов HLA локуса DRB1.

Материал и методы

В исследование включено 52 больных СКВ, проходивших лечение в клинической ревматологической

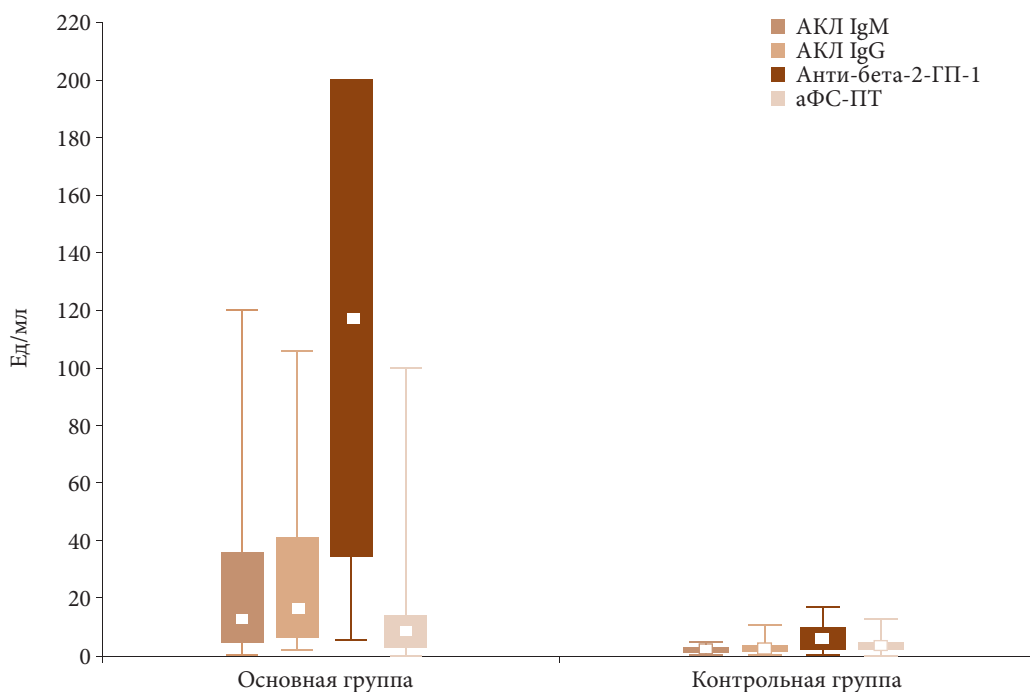


Рис. 1. Уровень АФА в основной и контрольной группах (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

больнице № 25 Санкт-Петербурга. Среди участников исследования 49 (94%) женщин и трое (6%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 45 (от 18 до 56) лет, длительность заболевания – 12 (от 0,5 до 18) лет. Медиана (Ме) активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI – 12,2 (от 5,8 до 16) балла. Пациенты были распределены на две группы: основную и контрольную. Основную группу (n = 26) составили больные с АФА. У 19 (70%) из них СКВ сочеталась с АФС. В контрольную группу (n = 26) вошли пациенты без АФА. Группы были сравнимы по полу,

возрасту, длительности и активности заболевания.

В зависимости от проводимой иммуносупрессивной терапии пациенты обеих групп были разделены на подгруппы А и Б. Подгруппа А (семь человек основной группы и столько же контрольной) на первом этапе лечения получала комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 и циклофосфамидом 1000 мг в/в капельно однократно. Двум пациентам с СКВ и АФС из основной группы назначен ритуксимаб 1000 мг в/в капельно два введения с перерывом две недели. На втором этапе лечения подгруппе А назначены перорально преднизолон 0,5 мг/кг/сут с постепенным снижением до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Подгруппа Б (17 человек из основной группы, 19 – из контрольной) исходно получала комбинированную терапию: преднизолон 1 мг/кг/сут в течение четырех недель со снижением дозы до 0,2 мг/кг/сут, Плаквенил 200 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Все пациенты с АФС дополнитель-

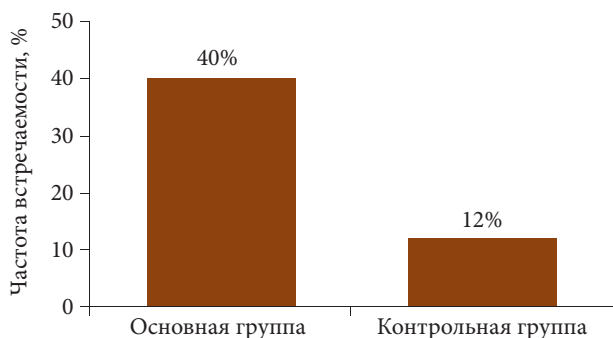


Рис. 2. Частота выявления аллельного гена HLA-DRB1*13 в основной и контрольной группах

но получали дезагрегантную терапию – ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Длительность наблюдения составила шесть месяцев.

Для оценки активности СКВ использовали индекс SELENA-SLEDAI. Уровень антител к двуспиральной ДНК определялся с помощью иммунофлюоресценции, компонентов комплемента С3 и С4 – методом простой радиальной иммунодиффузии, АФА: АКЛ иммуноглобулинов (Ig) G и M, анти-бета-2-ГП-1 IgGAM, BA, аФС-ПТ и антител к аннексину V IgG/IgM – методом иммуноферментного анализа. Группы аллельных генов HLA локуса DRB1 определялись с помощью HLA-типирования.

Для обработки результатов использовали программу STATISTICA 6.0, методы непараметрической статистики (U-критерий Манна – Уитни). Уровень значимости – 0,05.

Результаты и их обсуждение

Через шесть месяцев терапии в основной и контрольной группах показатели активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI достоверно снизились относительно исходных значений, что свидетельствовало о низкой активности болезни.

Медиана активности СКВ в основной группе оказалась выше, чем в контрольной группе (5 и 4 балла соответственно), однако статистических различий получено не было. Достоверно более низкие значения компонентов комплемента С4 и С3 отмечены у больных СКВ с АФА по сравнению с пациентами с СКВ, но без АФА (p < 0,05). Уровень АФА (АКЛ IgG и IgM, анти-бета-2-ГП-1 и аФС-ПТ) в основной группе, наоборот, оказался достоверно выше, чем в контрольной (p < 0,05), однако он не выходил за референсные значения (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся иммунологической активности у больных СКВ с АФА.

При сравнении частоты встречаемости групп аллельных генов HLA локуса DRB1 статистически



Показатели активности СКВ у больных СКВ с и без АФА в зависимости от схемы терапии через шесть месяцев наблюдения, Ме и интерквартильный размах

Показатель, балл	Основная группа		Контрольная группа	
	подгруппа А (n = 7)	подгруппа Б (n = 17)	подгруппа А (n = 7)	подгруппа Б (n = 19)
Активность СКВ по индексу SELENA-SLEDAI	4 [6; 8]	6 [2; 11]	5 [4; 10]	7 [2; 10]
Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл	17,00 [4,20; 283,00]	12,09 [0,57; 37,00]	0,35 [0,03; 145,00]	22,67 [10,00; 71,00]
Компонент комплемента С3, г/л	0,60 [0,00; 1,15]	0,89 [0,71; 1,04]	1,11 [0,92; 1,55]	0,98 [0,86; 1,12]
Компонент комплемента С4, г/л	0,09 [0,06; 0,17]	0,14 [0,05; 0,17]	0,30 [0,20; 0,90]	0,22 [0,17; 0,38]
АКЛ IgG, Ед/мл	34,78 [18,48; 62,00]	18,00 [4,12; 41,00]	1,88 [1,50; 3,93]	2,45 [1,19; 3,34]
АКЛ IgM, Ед/мл	34,23 [13,00; 68,00]	12,00 [5,91; 15,15]	1,96 [1,34; 3,19]	1,68 [0,70; 2,86]
Анти-бета-2-ГП-1 IgGAM, Ед/мл	148,00 [67,00; 200,00]	85,00 [33,54; 156,00]	2,49 [0,08; 3,69]	5,57* [2,78; 12,00]
аФС-ПТ, Ед/мл	3,16 [0,00; 5,73]	10,00* [5,52; 15,26]	3,73 [2,32; 8,00]	3,30 [2,25; 5,08]
Антитела к аннексину V IgG, Ед/мл	0,76 [0,00; 1,07]	0,84 [0,38; 1,42]	0,57 [0,28; 0,83]	0,70 [0,60; 1,04]
Антитела к аннексину V IgM, Ед/мл	0,73 [0,00; 0,86]	1,19* [0,76; 5,86]	0,68 [0,52; 1,18]	0,74 [0,44; 0,93]

* $p < 0,05$ – достоверное различие показателей в группе больных, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом.

значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). В отношении клиничко-лабораторной активности СКВ в зависимости от группы аллельных генов достоверной разницы также не получено ($p > 0,05$). Однако в основной группе частота обнаружения аллели HLA-DRB1*13 была выше ($p = 0,06$) (рис. 2).

Важно отметить, что через шесть месяцев лечения у пациентов с СКВ при бессимптомном носительстве АФА ($n = 7$) по сравнению с больными СКВ и АФС ($n = 19$) зафиксированы более низкие показатели клиничко-лабораторной активности патологии по индексу SELENA-SLEDAI – Ме 2,0 [1,0; 6,0] и 8,0 [5,0; 10,0] балла ($p = 0,04$), АКЛ IgG – Ме 4,08 [3,31; 10,52] и 34,78 [11,00; 62,00] Ед/мл ($p = 0,0004$), анти-бета-2-ГП-1 – Ме 27,80 [12,00; 200,00] и 124,00 [41,00; 200,00] Ед/мл ($p = 0,025$). Следовательно, у вторых по сравнению с первыми заболеванием протекает более активно, несмотря на проводимое лечение. Это подтверждает обоснованность применения агрессивной иммуносупрессивной терапии у лиц с активной СКВ и АФС.

Сравнение клиничко-иммунологических показателей больных СКВ с и без АФА продемонстрировало, что через шесть месяцев у получавших пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом по сравнению с получавшими исходно

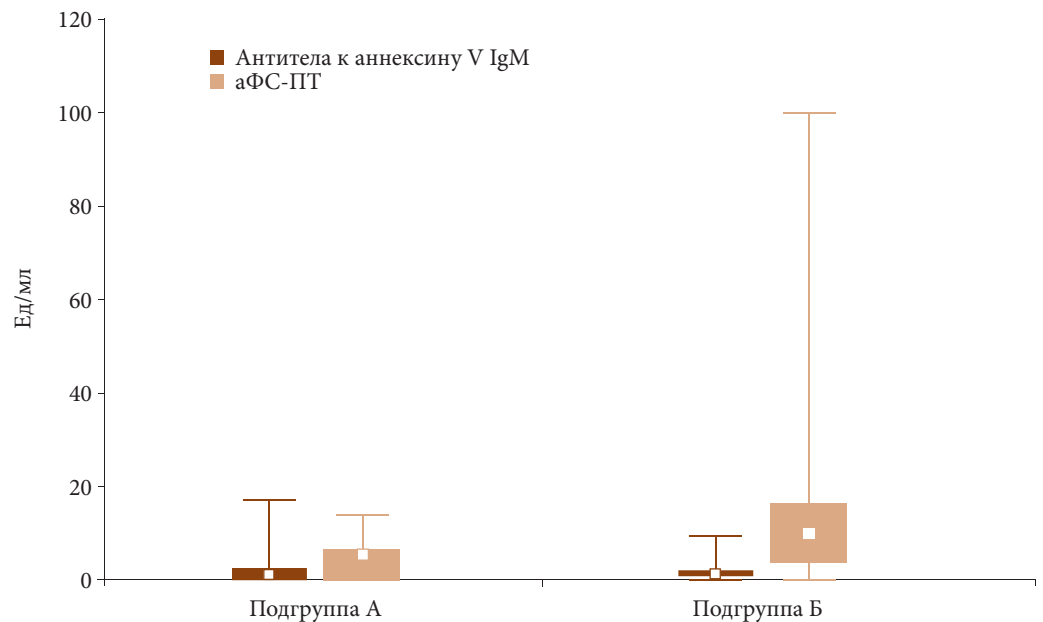


Рис. 3. Уровень антител к аннексину V IgM и ФС-ПТ у пациентов основной группы (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

пероральную терапию показатели активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI были ниже, однако достоверных различий между группами получено не было.

К концу наблюдения в подгруппе А основной группы уровень аФС-ПТ и антител к аннексину V IgM оказался достоверно меньше, чем в подгруппе Б ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно) (рис. 3, таблица). Следовательно, комбинированная пульс-терапия высокими дозами эффективно снижает продукцию антител у пациентов

с СКВ и АФА. В результате уменьшается риск тромботических осложнений и улучшается прогноз заболевания.

Аналогичная тенденция наблюдалась в контрольной группе. В подгруппе А по сравнению с подгруппой Б уровень анти-бета-2-ГП-1 через шесть месяцев оказался достоверно ниже (Ме 2,49 [0,08; 3,69] и 5,57 [2,78; 12,0] Ед/мл соответственно ($p < 0,05$) (см. таблицу)).

Через шесть месяцев пульс-терапия метилпреднизолоном и цикло-

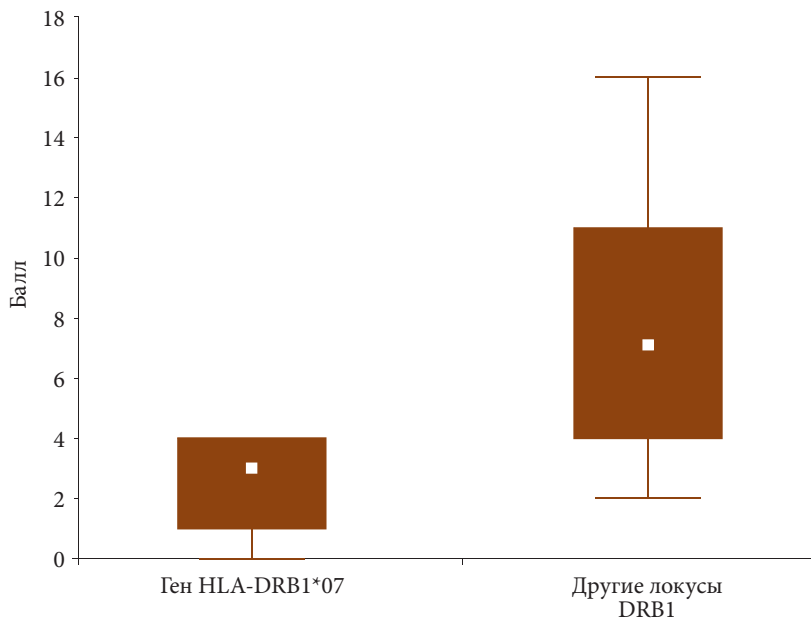


Рис. 4. Уровень клинико-лабораторной активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI у пациентов с СКВ в зависимости от выявления гена HLA-DRB1*07 или других локусов DRB1 (Ме, интерквартильный размах, минимум и максимум)

фосфамидом по сравнению с пероральной иммуносупрессивной терапией у больных СКВ и АФС способствовала более значимому снижению активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, уровня АКЛ IgM и IgG, антител к аннексину V IgM и аФС-ПТ ($p < 0,05$). При сравнении эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКВ без АФА установлено, что при носительстве генов HLA-DRB1*07 достоверно чаще достигалась низкая клинико-лабораторная активность СКВ (≤ 3 балла), чем при носительстве других локусов DRB1 ($p = 0,01$) (рис. 4). У носителей гена HLA-DRB1*03 по окончании пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом достоверно чаще сохранялась средне-

высокая клинико-лабораторная активность СКВ ($7,8 \pm 1,5$ балла) ($p = 0,05$).

Таким образом, генетические маркеры могут быть предикторами ответа на иммуносупрессивную терапию.

Важно отметить, что у получавших ритуксимаб после двух инфузий показатели активности СКВ сократились более чем в три раза (с 14,2 до 4,6 и с 12,8 до 4,1 балла), уровень аФС-ПТ – почти в пять раз (с 4,97 до 0,00 и с 5,01 до 0,00 Ед/мл), антител к аннексину V IgM – более чем в десять раз (с 1,12 до 0,00 и с 0,97 до 0,00 Ед/мл). Можно предположить, что ритуксимаб у больных СКВ и АФС является эффективным методом лечения. Однако для подтверждения этого требуются дальнейшие наблюдения.

Выводы

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов с СКВ и АФС по сравнению с больными СКВ с симптомным и бессимптомным носительством АФА наблюдается более значимая активность заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и высокий уровень АКЛ IgG и анти-бета-2-ГП-1.

2. При активном течении СКВ, сочетающейся с АФС, применение интенсивных схем иммуносупрессивной терапии, включающих комбинированную пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфамидом, способствует существенному снижению активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI и уровня АФА (аФС-Пт, антител к аннексину IgM, анти-бета-2-ГП-1). Это приводит к уменьшению риска тромботических осложнений и улучшению прогноза заболевания.

3. Аллельный ген HLA-DRB1*13 чаще обнаруживается у пациентов с СКВ и АФС. У больных СКВ, являющихся носителями аллельного гена HLA-DRB1*07, применение иммуносупрессивной терапии достоверно чаще приводит к снижению клинико-лабораторной активности СКВ (≤ 3 балла по шкале SELENA-SLEDAI), чем у носителей других локусов DRB1. Поэтому оценка спектра аллельных генов HLA-DRB1 у лиц с СКВ может иметь прогностическое значение в отношении развития АФС, а также служить предиктором удовлетворительного ответа на иммуносупрессивную терапию.

4. Полученные данные о высокой эффективности ритуксимаба у больных СКВ и АФС требуют подтверждения на большем количестве пациентов. ☺

Литература

1. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48–49. P. 20–25.
2. Biggioggero M., Meroni P.L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome // Autoimmun. Rev. 2010. Vol. 9. № 5. P. A299–304.

3. Sciascia S., Murru V., Sanna G. et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities // J. Thromb. Haemost. 2012. Vol. 10. № 12. P. 2512–2518.
4. Sebastiani G.D., Morozzi G., Bellisai F. et al. Anticofactor autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical and HLA class II associations // Immunol. Invest. 2008. Vol. 37. № 4. P. 375–385.



5. Erkan D., Aguiar C.L., Andrade D. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 6. P. 685–696.
6. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ного, 2017.
7. Cervera R., Rodriguez-Pintó I., Colafrancesco S. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 7. P. 699–707.
8. Sciascia S., Khamashta M.A., D'Cruz D.P. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 3. P. 269–275.
9. Erkan D., Vega J., Ramón G. et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 2. P. 464–471.

The Importance of Allelic Genes HLA-DRB1 and Antiphospholipid Antibodies Spectrum Determination for the Prediction of the Response to Immunosuppressive Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome

Ye.A. Belolipetskaya¹, I.B. Belyayeva¹, V.I. Mazurov¹, S.V. Lapin², O.Yu. Tkachenko², V.I. Guseva², Ye.A. Trofimov¹, O.V. Inamova³

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

³ Clinical Rheumatological Hospital № 25, St.-Petersburg

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

The Purpose of the Study: to study the effect of immunosuppressive therapy different schemes on clinical, immunological activity and the dynamics of antiphospholipid antibodies (APA) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS) based on detection of groups of allelic genes of the HLA locus DRB1.

Material and Methods. In the study 52 patients were included with active SLE. They were divided into two groups of 26 people. The main group consisted of SLE patients with APA, 19 of them with APS, the control – SLE patients without APA.

Depending on the therapy, the patients in both groups were divided into two subgroups. Subgroup A received a combined pulse-therapy with methylprednisolone in the dose of 1000 mg intravenous drip No. 3 and cyclophosphamide in the dose of 1000 mg intravenous drip once. In addition, two patients with SLE and APS used rituximab of 1000 mg/drip in two cycles with a break for two weeks. The subgroup B was assigned to the prednisolone in the dose of 1 mg/kg/day orally for four weeks, Plaquenil 200 mg/day and azathioprine 100 mg/day. Further, all participants received combined therapy: oral prednisolone 0.5 mg/kg/day with a reduction in dose to 0.2 mg/kg/day, Plaquenil of 200 mg/day and azathioprine 100 mg/day.

The period of observation lasted for six months.

We evaluated the SLE activity index SELENA-SLEDAI, level of antibodies to double-stranded DNA, complement components and AFA were determined in a group of allelic genes of the HLA locus DRB1.

Results. In patients with SLE and APS compared to SLE patients with asymptomatic carriage of APA is being observed more significant disease activity index SELENA-SLEDAI and high levels of anticardiolipin antibodies immunoglobulin (Ig) G and antibodies to beta-2-glycoprotein 1 (anti-beta-2-GP-1).

With the active for SLE, combined with APS, the use of intensive immunosuppressive therapy schemes, including combined pulse-therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide, resulted in significant reduction in disease activity index SELENA-SLEDAI, level of antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex, annexin IgM, anti-beta-2-GP-1.

Allelic gene HLA-DRB1*13 can be more commonly found in patients with SLE and APS. In SLE patients who are the carriers of the gene allele HLA-DRB1*07, the use of immunosuppressive therapy significantly more often leads to the decrease in clinical and laboratory activity of SLE (≤ 3 points on the index SELENA-SLEDAI) than in carriers of other DRB1 loci.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, immunosuppressive therapy, antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex, antibodies annexin, the alleles of the gene HLA DRB1 locus

Ревматология