УДК 616.5-002.525.2-08

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛАССИФИКАЦИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

© Мария Сергеевна Хакбердиева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Мария Сергеевна Хакбердиева — студентка 5 курса Лечебного факультета.
E-mail: Maryyy1996@gmail.com

Резюме: Обзор литературы посвящен ключевым событиям патогенеза, новым классификационным критериям и подходам к лечению системной красной волчанки. Нарушенные процессы программируемой гибели клеток (апоптоз, нетоз и аутофагия) приводят к увеличению продукции апоптотических клеток, вследствие чего происходит «замусоривание» организма с дальнейшей В-клеточной гиперреактивностью. Системная красная волчанка (СКВ) — это мультисистемное аутовоспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений, охватывающим многие органы и ткани. EULAR/ACR2018г представил новые классификационные критерии СКВ, а также возможность treat-to-target терапии препаратами генной-инженерии (ГИБП) с целью получения стойкой ремиссии и снижения дозировки глюкокортикостероидов, вплоть до полной их отмены.

Ключевые слова*:* системная красная волчанка, апоптоз, нетоз, аутофагия, классификационные критерии, treat-to-target, ГИБП.

MODERN VIEWS ON CLASSIFICATION, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

© Maria S. Khakberdieva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Maria S. Khakberdieva — 5th year student of the medical. E-mail: Maryyy1996@gmail. com

Abstract: The literature review deals with key events in the pathogenesis, new classification criteria and approaches to treatment of the systemic lupus erythematosus. Disrupted processes of programmed cell death (apoptosis, NETosis and autophagy) lead to an increase in the production of apoptotic cells, after which the organism becomes “littered” with further B-cell hyperactivity. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the multisystem auto-inflammatory disorder with a broad spectrum of clinical presentations encompassing almost all organs and tissues. EULAR / ACR2018 introduced new classification criteria for SLE, as well as the ability to treat-to-target therapy with genetic engineering biological agents (GEBA) in order to achieve stable remission and reducing the dosage of glucocorticosteroids, up to their complete abolition.

Key words: systemic lupus erythematosus, apoptosis, NETosis, autophagy, classification criteria, treat-to-target, genetic engineering biological agents.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением соединительной ткани и ее производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции[2]. У 65% пациентов СКВ диагностируется в возрасте 16–55 лет, у 20% — до 16 лет и лишь 15% больных оказались старше 55 лет [8].

ПАТОГЕНЕЗ

Предполагается, что в основе аутоиммунных процессов при СКВ лежит нарушение антиген-специфической регуляции

синтеза аутоантител и спонтанная В-клеточная реактивность, а также патологическая активация классического пути системы комплемента и клиренса циркулирующих иммунных комплексов:

- Повышение активности Т-хелперов, дефицит Т-супрессоров, расстройства антиидиотипической регуляции (системы подавления активности антителообразования), нарушения в усиливающих системах, например, в системе комплемента;
- Дефекты клеточного иммунитета — гиперпродукция Th_2-цитокинов (*ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10*);
- ДНК двуспиральная и АТ (*IgG, IgM*) образуют иммунный комплекс.

Кроме того, патогенез заболевания связан с нарушением процессов программируемой клеточной гибели нескольких типов, при которых возрастает продукция апоптотических клеток и снижается клиренс этих клеток из циркулирующей крови:

- АПОПТОЗ лимфоцитов (ПГК I типа) ↑;
- АУТОФАГИЯ, т.е. «переработка мусорного материала» (ПГК II типа) ↓;
- НЕТОЗ, т.е. выбрасывание в межклеточное вещество нейтрофильных внеклеточных ловушек ↑.

Одна из причин клинических симптомов СКВ — отложение в тканях иммунных комплексов, образованных антителами, связавшими фрагменты ядерного материала клеток (ДНК, РНК, гистонов). Этот процесс провоцирует сильную воспалительную реакцию. Кроме того, при усилении апоптоза, нетоза, снижении эффективности аутофагии, неутилизированные фрагменты клеток становятся мишенями клеток иммунной системы. Иммунные комплексы посредством рецепторов *FcγRIIa (из семейства ФНО)* поступают внутрь плазматических дендритных клеток (*pDC*), где нуклеиновые кислоты комплексов активируют Toll-подобные рецепторы (TLR-7/9). Активированные таким образом pDC приступают к мощной выработке интерферонов I типа (в т.ч. *IFN*-α). Эти цитокины стимулируют созревание моноцитов до антигенпредставляющих дендритных клеток и выработку аутореактивных антител В-клетками, предотвращают апоптоз активированных Т-клеток *(рис. 1)*.

Моноциты, нейтрофилы и дендритные клетки под действием *IFN I* усиливают синтез цитокинов *BAFF* (стимулятор В-клеток, способствующий их созреванию, выживанию и продукции антител) и *APRIL* (индуктор клеточной пролиферации). Всё это ведет к увеличению количества иммунных комплексов и еще более мощной активации pDC — круг замыкается.

Повышение экспрессии *TNF BAFF* способствует развитию аутоиммунного заболевания. *BAFF* способны стимулировать продукцию *IFN*-α и *IL10*, также их гиперпродукция может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток.

BAFF существуют в 2 формах: связанная с мембраной и свободная растворимая[13]. Связанная форма экспрессируется на поверхности большого количества иммунных клеток

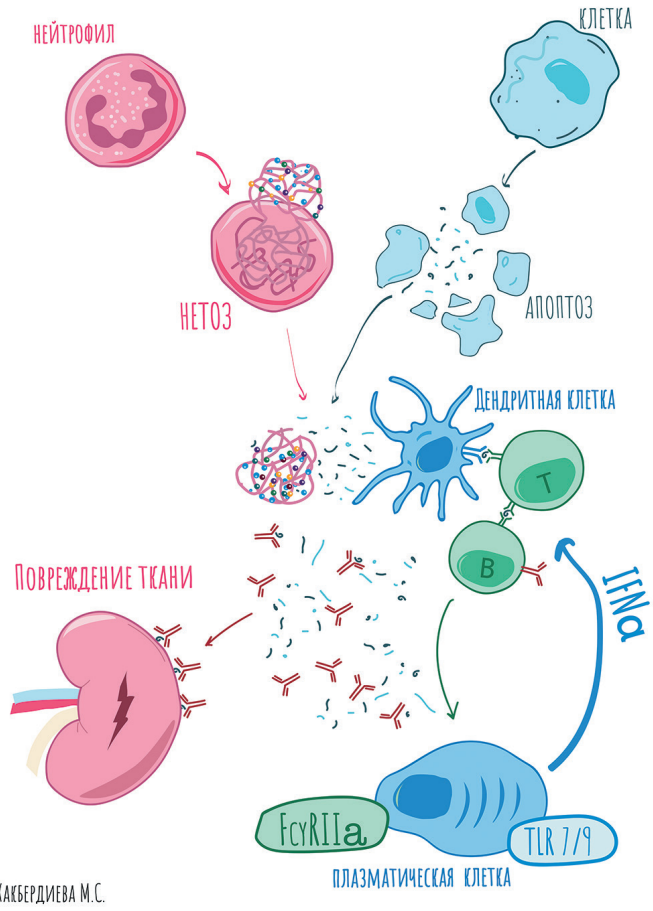

Рис. 1. Современные представления о патогенезе СКВ

(моноциты, активированные макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки), экспрессия и секреция могут усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов[15]. После отделения от мембраны, *BAFF* переходит в свободную форму и становится растворимым [13].

Для пациентов с СКВ характерна повышенная экспрессия генов *IFN-I*. Возможно, увеличение их количества влияет на активность иммунных клеток, что и ведет к сбою в работе иммунной системы.

IFN-I В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ [12]

- Повышение уровня экспрессии BLyS (*BAFF*)
- Индукция плазматических клеток
- Снижение функции Treg
- Повышение уровня экспрессии генов, активируемых *IFN-I*, в тканях больных СКВ.

АУТОФАГИЯ

АУТОФАГИЯ представляет собой внутриклеточный гомеостатический механизм, который необходим для клеточного ответа на голодание и другие типы клеточного стресса, включая гипоксию, окислительный взрыв, повреждение ДНК и инфекцию.

Кроме того, в зависимости от типа клеток и стрессовых состояний, аутофагия участвует как в выживании, так и в смерти клеток.

В процессе аутофагии цитозольные компоненты заключены в двойные мембранные везикулы, называемые аутофагосомами, и затем доставляются в лизосомы для деградации.

Аутофагия также необходима для основных функций нейтрофилов, включая дегрануляцию, производство активных форм кислорода и высвобождение внеклеточных ловушек.

Дефицит аутофагии значительно снижает дегрануляцию in vivo и in vitro [20].

LC3-АССОЦИИРОВАННЫЙ ФАГОЦИТОЗ (LAP) — процесс, обеспечивающий утилизацию апоптотических клеток с использованием *Fc*-рецепторов [16].

LAP и аутофагия *— это обе системы, которые помогают клеткам изолировать и уничтожать угрозы, а также оказывают влияние как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет (рис. 2)* [20, 10].

В патогенез СКВ вовлечен аномальный метаболизм кислорода, усиливающий воспаление, гибель клеток и приток аутоантигенов.

Во многом это вина митохондрий: нарушение их работы ведет к усиленному образованию активных форм кислорода (*АФК; ROS*) и азота (*RNI*), ухудшению защитных функций нейтрофилов с последующим выбросом внеклеточных ловушек, имеющих в своем составе окисленную митохондриальную ДНК [4].

HETO3 *(NET- Neutrophil Extracellular Trap)*

Процесс программируемой клеточной гибели, при котором нейтрофил выбрасывает внеклеточную ловушку, содержащую окисленную митохондриальную ДНК, которая вызывает усиление синтеза провоспалительных цитокинов [18].

ATG5 *— Autophagy related gene* (необходим для развития В-клеток)

mTOR *— Mammalian target of rapamycin —* серин-треониновая киназа *TOR* (стимуляция синтеза белка и рост массы клетки)

После аутофагической смерти остатки погибших клеток быстро утилизируются [9].

Митохондриальная дисфункция в Т-клетках способствует высвобождению воспалительных липидных гидропероксидов, которые распространяют окислительный стресс на другие внутриклеточные органеллы, в том числе через кровоток. Окисление собственных антигенов вызывает аутоиммунные нарушения.

В Т-клетках глутатион, основной внутриклеточный антиоксидант, истощается, а серин-треонин протеинкиназа mTOR подвергается редокс-зависимой активации [17] (рис. 3).

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И НЕТОЗА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СКВ [6]

Активируясь, нейтрофилы продуцируют большое количество АФК. Описано отдельное подмножество провоспалительных гранулоцитов низкой плотности (*LDG*) — патологически незрелая популяция нейтрофилов — выделенных

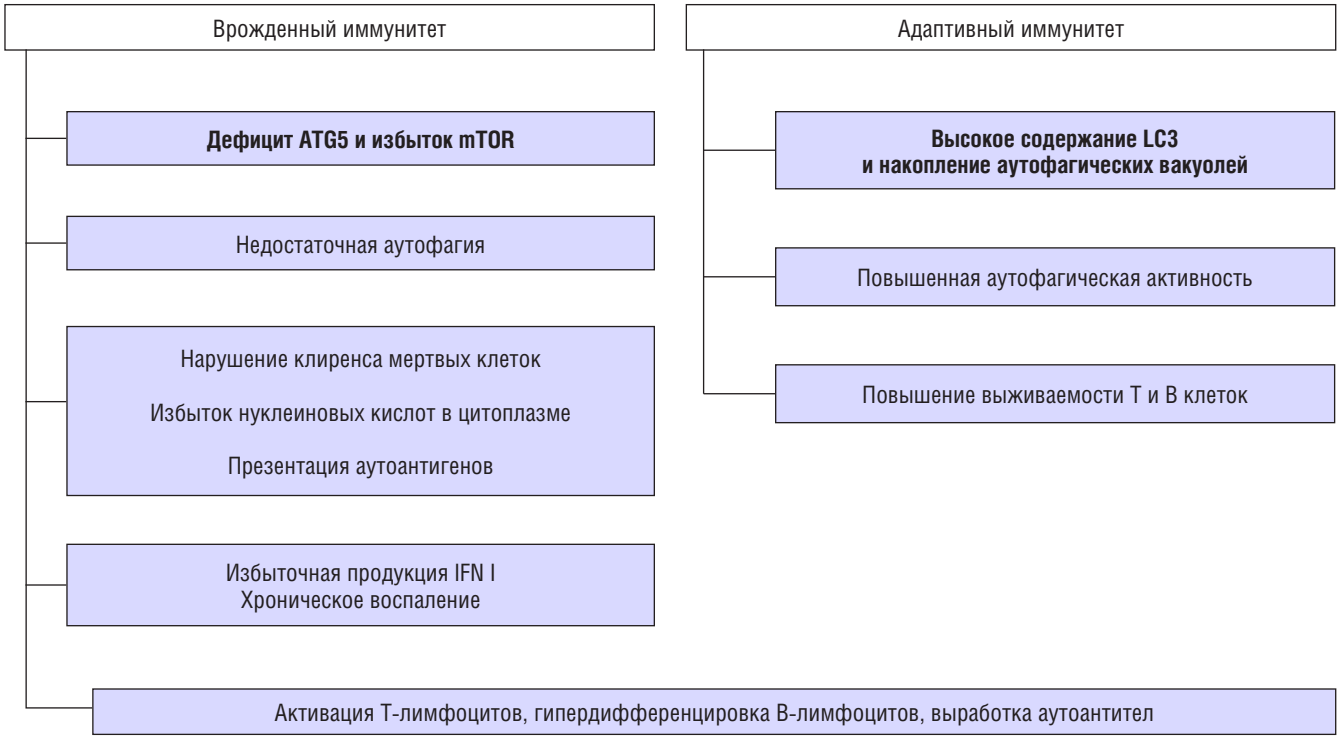

Рис. 2. Схема аутофагии при СКВ **[20]**

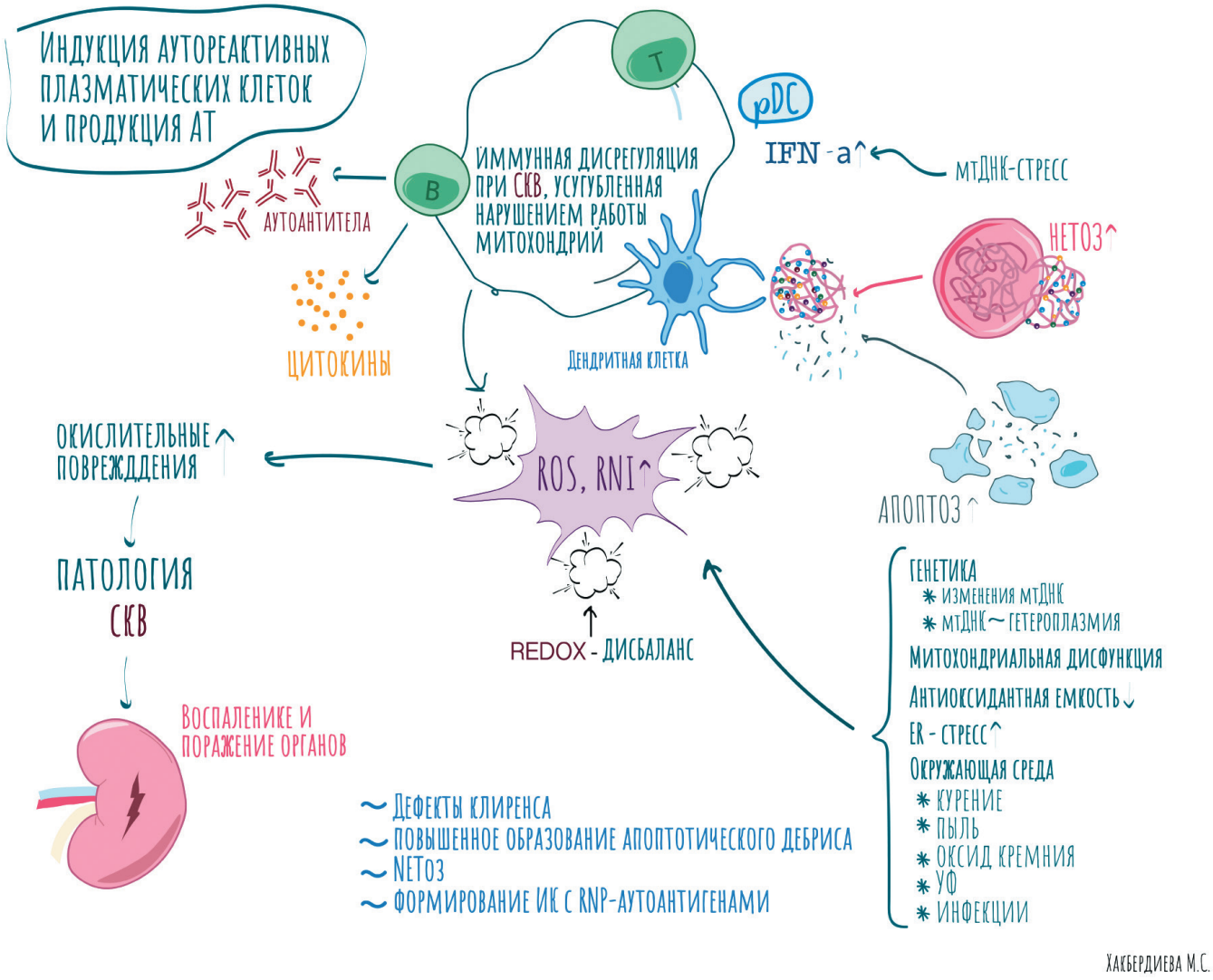

Рис. 3. Окислительный стресс. Митохондриальная дисфункция

из фракций мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с СКВ. Производство АФК приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек, увеличивая проницаемость мембраны и приводя к высвобождению нейтрофильной эластазы (*NE*), обеспечивая деконденсацию хроматина; процесс усиливает миелопероксидаза (MPO) (рис. 4).

АФК непосредственно способствует морфологическим изменениям нейтрофилов, происходящим в процессе нетоза, а также способен инактивировать каспазы, блокируя апоптоз и индуцируя аутофагию, что приводит к растворению клеточных мембран. Генерация аберрантных внеклеточных ловушек индуцирует тромбоз, эндотелиальную дисфункцию и повреждение сосудов, что приводит к развитию преждевременных атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых у пациентов с СКВ (рис. 5 и 6).

ПРЕДЛОЖЕНЫ МОДИФИКАЦИИ ЛЮПУС-НЕФРИТА:

- Гломерулонефрит с полулуниями.
- Повреждение подоцитов.
- Тубулоинтерстициальное поражение совместно/без фиброза.
- Сосудистое поражение почек (тромботическая микроангиопатия).

ИНДЕКСЫ АКТИВНОСТИ СКВ [1,3]

SLEDAI (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY SCORE): 24 параметра (16-клинических и 8 лабораторных показателей СКВ). Каждому показателю присвоены баллы от 1 до 8, из признаков СКВ. Общий максимально возможный счет индекса SLEDAI составляет 105 баллов. При проведении оценки активности необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру

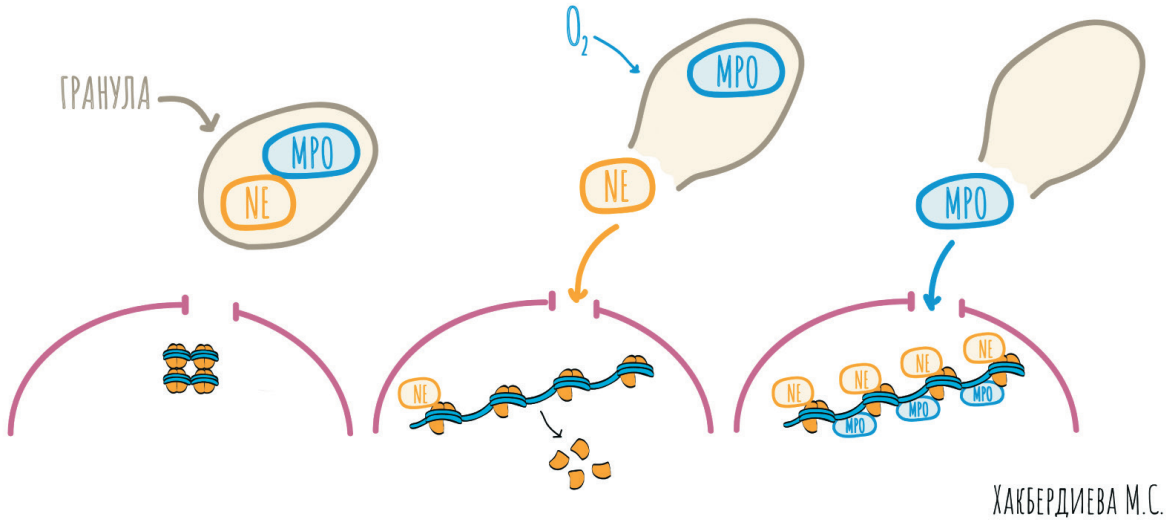

Рис. 4. Деконденсация хроматина

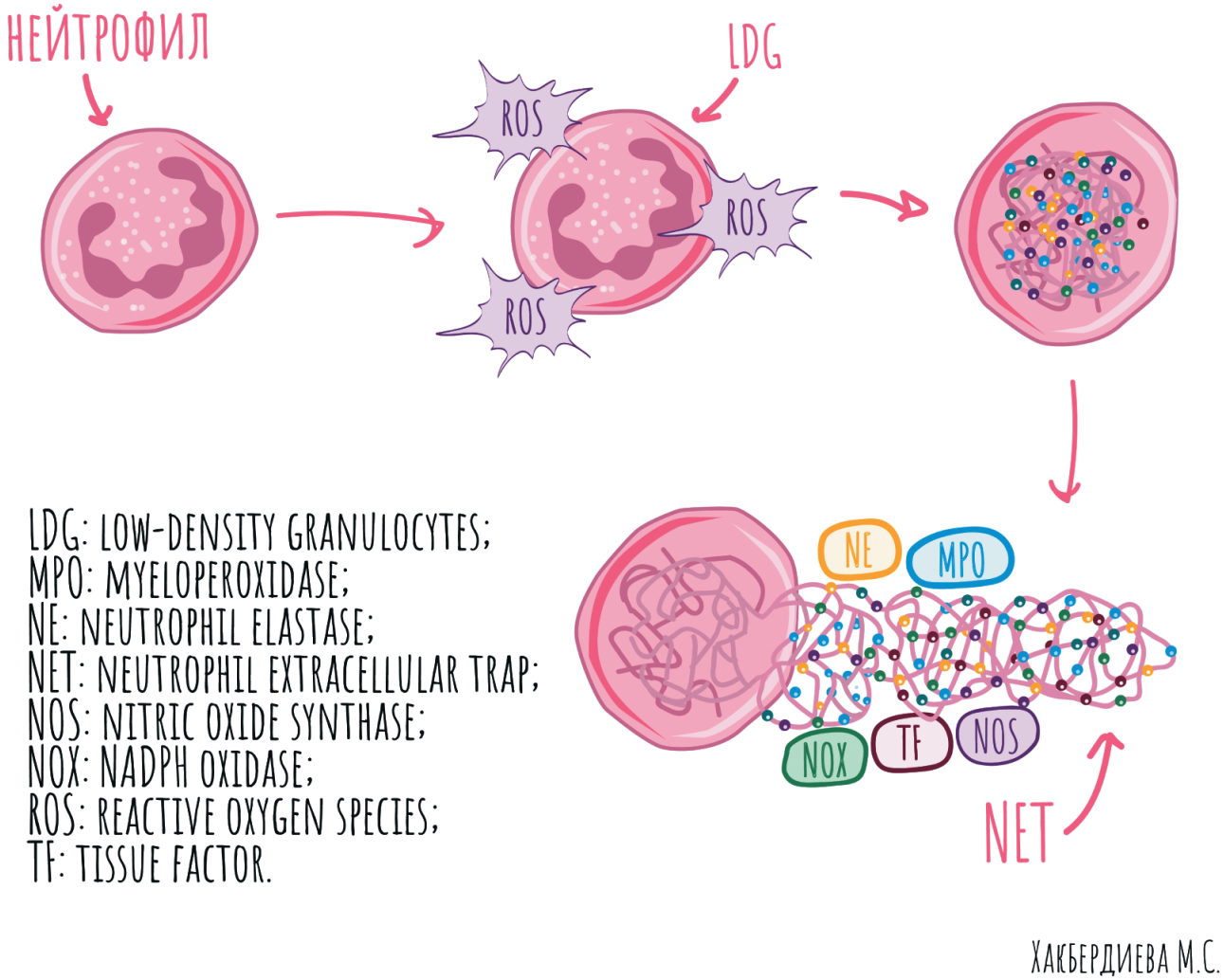

Рис. 5. Роль окислительного стресса и нетоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений при СКВ

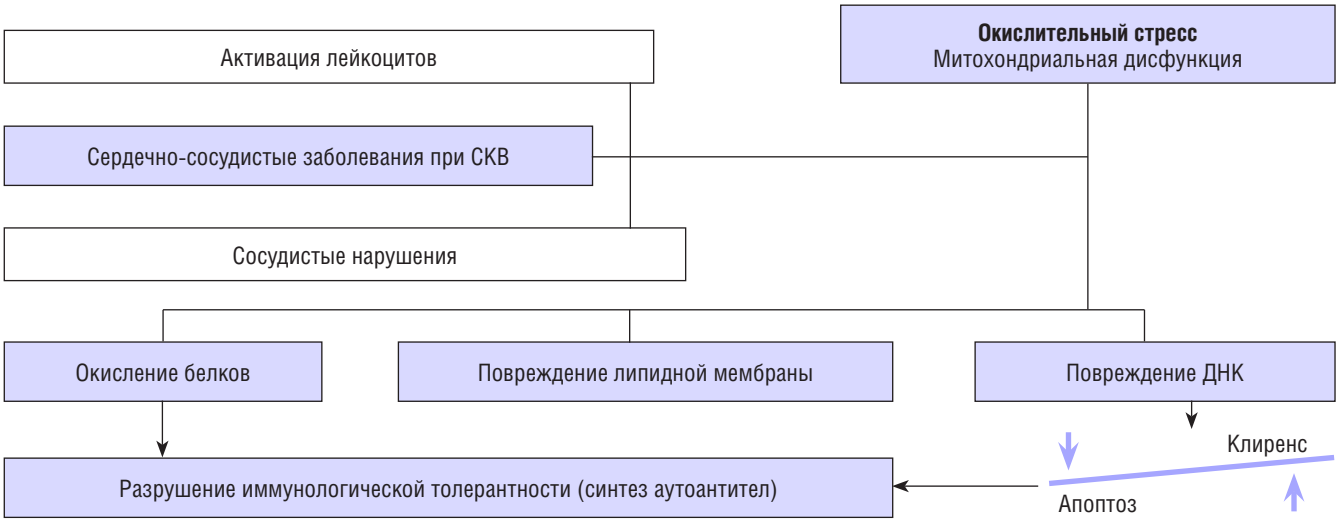

Рис. 6. Окислительный стресс

Таблица 1

Новые классификационные критерии СКВ EULAR/ACR [11

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б	КЛИНИЧЕСКИЕ ДОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б
Конституциональные симптомы		*Гематологические нарушения*	
Лихорадка	2	Лейкопения	3
Поражение кожи		Тромбоцитопения	4
Алопеция (нерубцовая)	2	Аутоиммунный гемолиз	4
Изъязвление слизистых	2	*Поражение почек*	
Подострое/дискоидное поражение	4	Протеинурия >0,5 г/сут	4
Острая кожная волчанка	6	Люпус-нефрит I / V класса	8
Артриты		Люпус-нефрит III / IV класса	10
Синовит ≥2 Болезненность ≥2 Утренняя скованность ≥30 мин	6	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б
Поражение нервной системы		*Антитела к фосфолипидам*	
Делирий	2	аКЛ IgG >40/анти-βГТП IgG>40/ВА	2
Психоз	3	*Компоненты комплемента*	
Судороги	5	Низкий С3 или С4	3
Серозиты		Низкий С3 и С4	4
Плевральный/перикардиальный выпот	5	*Высокоспецифичные антитела*	
Острый перикардит	6	Антитела к 2хсп ДНК	6
CRD ≥ 10 Б; АНФ ≥ 1:80		Анти-Sm антитела	6

АНФ> 1:80

дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния.

Степени активности СКВ по индексу SLEDAI:

- Нет активности — ремиссия (0б);
- Низкая активность (1–5б);
- Средняя степень активности (6–10б);
- Высокая степень активности (11–19б);
- Очень высокая степень активности (>20б)

В настоящее время широко используются 3 модификации индекса SLEDAI: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), SELENA-SLEDAI и Mex-SLEDAI (табл. 2).

SELENA-SLEDAI также, как и SLEDAI 2K учитывает персистирующую активность, связанную с наличием высыпаний, язв слизистых и алопеции, и вводит следующие изменения: в «расстройство черепно-мозговых нервов» включает «головокружение», вносит изменения в признак «повышение протеинурии на 0,5 г/день» на вновь возникшее, и позволяет учитывать только наличие одного из признаков плеврита или перикардита, в отличие от существующей ранее необходимости наличия комплекса симптомов.

SELENA FLARE INDEX (SFI) исследование SELENA впервые определяет индекс обострения, при помощи которого появляется возможность разграничения степени обострения СКВ на умеренную и тяжелую. SFI учитывает динамику активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI, изменение глобальной оценки состояния пациента врачом **(PHYSICIAN'S GLOBAL-ASSESSMENT; VISUAL-ANALOGUE SCALE, PGA)**, модификацию схем терапии и ряд клинических параметров. SELENA предусматривает использование общей оценки состояния пациента врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале, на которой обозначены градации от 0 до 3. В последнее время термин «определение активности по шкале SELENA SLEDAI» включает оценку активности SELENA-SLEDAI, общую оценку состояния пациента врачом по ВАШ и индекс обострения SFI (рис. 7).

ECLAM-EUROPEAN CONSENSUS LUPUS ACTIVITY MEASUREMENT

Оценка ECLAM включает 15 параметров: 11 из них отражают 9 разновидностей органных/системных вовлечений, 3 параметра — лабораторные показатели, 1 — общие симптомы. Максимальное значение индекса — 10 баллов. Финальный счет: если при подсчете получилось не целое число, его следует округлить до меньшего при значении менее 6 и до большего при значении более 6. Если финальный счет более 10, необходимо округлить его до 10.

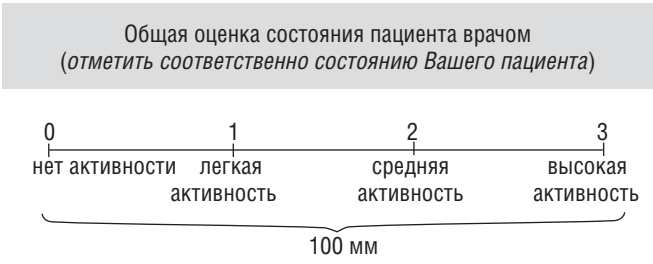

Рис. 7. Оценка активности SELENA

BILAG — BRITISH ISLES LUPUS ASSESSMENT GROUP

Классическая версия индекса BILAG, опубликованная в 1993 г., содержит 86 признаков СКВ и оценивает 8 типов изменений: общие; кожи и слизистых оболочек; нервной системы; костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы и легких, почек, а также признаки васкулита и гематологические нарушения. Регистрируется динамика признака за последний месяц. Модифицированная версия индекса известна как BILAG-2004. Она содержит 97 признаков СКВ и оценивает не 8, а 9 типов изменений: признаки васкулита отдельно не оцениваются, при этом добавлены желудочно-кишечные и офтальмологические нарушения. Каждый из 86 или 97 признаков, входящих в индекс, должен быть описан как «вновь возникший» (4), «ухудшение» (3), «без изменений» (2), «улучшение» (1), «отсутствует» (0) или «не проводилось» (ND). В результате вычисления индекса получают пять классов активности. Описание каждого класса содержит терапевтические рекомендации:

A. Высоко активное заболевание, требующее назначения одного из следующих видов терапии:

- Высоких доз глюкокортикоидов (ГК) внутрь (эквивалентно>20 мг преднизолона в день.
- Пульс-терапии ГК внутривенно (эквивалентной≥500мг метилпреднизолона).
- Иммуномодуляторов, включая биологическую терапию, внутривенное введение иммуноглобулинов и плазмаферез.
- Высоких доз антикоагулянтов в сочетании с высокими дозами ГК и иммуномодуляторов.

B. Среднеактивное заболевание, требующее терапию:

- Назначение низких доз ГК (преднизолон <20 мг/сут).
- Метилпреднизолон <500 мг/сут.
- Наружное применение ГК или иммуномодуляторов.
- Антималярийные препараты.
- Симптоматическая терапия (НПВС для лечения артрита):

C. Стабильно низкая активность заболевания.

D. Нет активности заболевания в настоящее время, но система ранее была вовлечена в процесс.

E. Система никогда не была повреждена.

НИЗКАЯ АКТИВНОСТЬ СКВ

- SLEDAI-2K ≤ 46.
- Patient global assessment (PGA) < 1 балла (по ВАШ).
- Отсутствие обострений.
- Отсутствие приема токсичных иммунодепрессантов.

Таблица 2

Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

БАЛЛ	ПРОЯВЛЕНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия.
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях.
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ.
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключить моче-каменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве >0,5 грамм в сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетки с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардиальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение CH50, C3 или C4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38 ºС. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток /мм^3
1	Лейкопения	<3000 клеток /мм^3 Исключить лекарственные причины
	Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)	

РЕМИССИЯ СКВ (DORIS) [19]

DORIS (Definitions of remission in SLE) Определение ремиссии при СКВ.

Клиническая активность	Серологическая активность	Терапия	Длительность
SLEDAI <2	Отсутствие Анти-ДНК и/или гипокомплеменетемия	Антималярийные препараты	Необходимы исследования: 6 мес.— 5 лет
Клинический SLEDAI=0	Консенсунс не достигнут	ГКС ≤5 мг/сут	
Клинический ECLAM=0			
BILAG D/E			
PGA <0.5			

«TREAT-TO TARGET» терапия СКВ [14]

- Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГКС, необходимой для контроля заболевания.
- При возможности ГКС должны быть полностью отменены.

EULAR: ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЮПУС-НЕФРИТА [5]

- **ГКС**: 3 последовательных пульса метилпреднизолона 500–750 мг, затем 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед., затем постепенно снижение дозы до ≤10 мг/сут за период 4–6 мес.
- **Микофенолата мофетил (ММ)**: до 3 г/сут в течение 6 мес.
- Низкие дозы внутривенного **Циклофосфамида (ЦФ)**: 3 г в течение 6 мес.

Если есть неблагоприятные прогностические факторы (быстрое снижение СКФ, фибриноидный некроз, полулуния) — высокие дозы ЦФ (0,75–1,0 г/м² в течение 6 мес ИЛИ per os 2–2,5 мг/сут за 3 мес).

СИНХРОННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Каскадная плазмафильтрация
3 процедуры
Метипред 250 мг + циклофосфан 400 мг
→РИТУКСИМАБ 1000 МГ

ВОКЛОСПОРИН — новый ингибитор кальциневрина в терапии люпус-нефрита *[7]*

- Предположительно более высокая эффективность по сравнению с Циклоспорином А.
- Более стабильная концентрация в плазме.
- Благоприятное влияние на липидный профиль.
- Низкий риск развития гипергликемии (рис. 8).

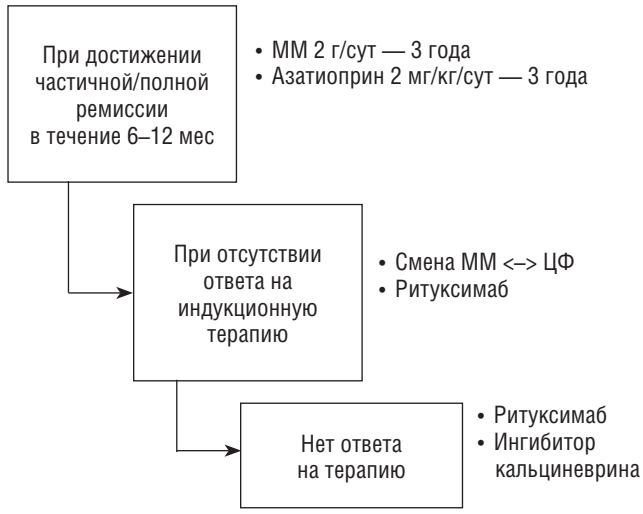

Рис. 8. Поддерживающая терапия люпус-нефрита [5]

ГИБП В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПИИ СКВ

РИТУКСИМАБ (мАТ к ***CD20***)

- Показания для лечения СКВ отсутствуют.
- Используется *off-label* в случаях рефрактерного волчаночного нефрита, критической цитопении, поражения ЦНС.

БЕЛИМУМАБ (мАТ к ***BLyS)***

- Одобрен FDA и EMA.
- Показан для лечения СКВ средней и высокой активности.
- С преимущественным поражением кожи, слизистых, суставов, мышц.
- С высокой иммунологической активностью.
- Эффективен для предотвращения обострений и снижения дозы ГКС.

УСТЕКИНУМАБ *(*мАТ к ***IL12/IL23****)*

- Пациенты с СКВ и SLEDAI> 6.
- Минимум 1 BILAG A и/или BILAG B.
- +АНФ, +АТ к ДНК и/или anti-Sm.

БАРИЦИТИНИБ (мАТ к ***JAK1/JAK2-киназ***)

Критерии включения	Критерии невключения
+АНФ и/или АТ к ДНК	Тяжелый люпус-нефрит
SLEDAI-2K клинический>4	Поражения ЦНС
Активный артрит и/или сыпь	

БОРТЕЗОМИБ (Ингибитор протеосом)

- Препарат, вызывающий апоптоз.
- Одобрен в США для лечения множественной миеломы, рефрактерной к другим видам терапии.

Рекомендована комбинация с РИТУКСИМАБОМ

ТОЦИЛИЗУМАБ (мАТ к рецепторам ***IL-6)***

- SLEDAI-2K — 11.
- В дозировке *8 мг/кг* применяется как альтернативная терапия при недостаточном эффекте от ГКС, цитостатиков и РТМ.

Системная красная волчанка — комплексное заболевание, требующее при лечении комплексного подхода. При проведении таргетной терапии необходимо воздействовать не только на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, но также нельзя допускать излишнее Т-клеточное развитие, обращая особое внимание на гиперактивность нейтрофилов. Для достижения стойкой ремиссии необходимо проводить мультитаргетную персонализированную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева А. Е., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. 2012.
2. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. 2013
3. Кучинская Е. М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании. 2017.
4. Bengtsson A. A., Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. J Intern Med. 2017; 281: 52–64.
5. Bertsias G. K. et al. Ann Rheum Dis. 2012.
6. Chary López-Pedrera, Nuria Barbarroja et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. Rheumatology. 2016; 55(12): 2096–2108. Doi:10.1093/rheumatology/kew054.
7. Dombroravov V. et al. EULAR2017.
8. EULAR Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. 477, 505 4/21/2012.
9. Hui-Ting Lee, Tsai-Hung Wu, Chen-Sung Lin, Chyou-Shen Lee, Yau-Huei Wei et. al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Mitochondrion. 2016; 30: 1–7.
10. Jennifer Martinez, Larissa D. Cunha et al. Noncanonical autophagy inhibits the auto-inflammatory, lupus-like response to dying cells. 2016. Doi:10.1038/nature17950.
11. Johnson S. et al. ACR November 2017; M. Aringer, K.H. Costenbader et al EULAR2018.
12. Leffler J., Bengtsson A.A., Blom A.M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9):1601-1606. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205287.
13. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999; 285(5425): 260–3. Doi:10.1126/science.285.5425.260.
14. Morand E.F., Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol. Jun 2017; 31(3): 342–350. Doi:10.1016/j. berh.2017.09.009.
15. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. J Immunol. 2005. 174(2): 864–70. Doi:10.4049/jimmunol.174.2.864.
16. Panagiotis Skendros, Ioannis Mitroulis and Konstantinos Ritis. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps. 2018. Doi:10.3389/fcell.2018.00109.
17. Perl Anrdras Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. 2013. Doi: 10.1038/nrrheum.2013.147.
18. Rose T., Domer T. Best Pract Res Clin Rheumatol. Lopez Pedrera. Rheumatology. 2016; 55(12): 2096–2108, Doi: 10.1093/rheumatology/kew054.
19. Van Vollenhoven R. et al. Ann Rheum Dis 2017.
20. Zhen Yang, Jörg J. Goronzy, Cornelia M. Weyand. Autophagy in Autoimmune Disease. 2015. Doi:10.1007/s00109–015–1297–8.

REFERENCES

1. Aseeva A.E., Solov'ev S.K., Nasonov E.L. Sovremennye metody otsenki aktivnosti sistemnoj krasnoj volchanki. [Modern methods of assessing the activity of systemic lupus erythematosus]. 2012. (in Russian).
2. Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnoj krasnoj volchanki. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus]. 2013. (in Russian).
3. Kuchinskaya E.M., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Sistemnaya krasnaya volchanka u detej: primenenie formalizovannyh metodov opisaniya techeniya i iskhoda zabolevaniya v retrospektivnom issledovanii. [Systemic lupus erythematosus in children: application of formalized methods to describe the course and outcome of the disease in a retrospective study]. 2017. (in Russian).
4. Bengtsson A.A., Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. J Intern Med. 2017; 281: 52–64.
5. Bertsias G. K. et al. Ann Rheum Dis. 2012.
6. Chary López-Pedrera, Nuria Barbarroja et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. Rheumatology. 2016; 55(12): 2096–2108. Doi:10.1093/rheumatology/kew054.
7. Dombroravov V. et al. EULAR2017.
8. EULAR Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. 477, 505 4/21/2012.
9. Hui-Ting Lee, Tsai-Hung Wu, Chen-Sung Lin, Chyou-Shen Lee, Yau-Huei Wei et. al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Mitochondrion. 2016; 30: 1–7.
10. Jennifer Martinez, Larissa D. Cunha et al. Noncanonical autophagy inhibits the auto-inflammatory, lupus-like response to dying cells. 2016. Doi:10.1038/nature17950.
11. Johnson S. et al. ACR November 2017; M. Aringer, K.H. Costenbader et al EULAR2018.
12. Leffler J., Bengtsson A.A., Blom A.M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9):1601-1606. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205287.
13. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999; 285(5425): 260–3. Doi:10.1126/science.285.5425.260.

14. Morand E.F., Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol. Jun 2017; 31(3): 342–350. Doi:10.1016/j. berh.2017.09.009.
15. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. J Immunol. 2005. 174(2): 864–70. Doi:10.4049/jimmunol.174.2.864.
16. Panagiotis Skendros, Ioannis Mitroulis and Konstantinos Ritis. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps. 2018. Doi:10.3389/fcell.2018.00109.
17. Perl Anrdras Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. 2013. Doi: 10.1038/nrrheum.2013.147.
18. Rose T., Domer T. Best Pract Res Clin Rheumatol. Lopez Pedrera. Rheumatology. 2016; 55(12): 2096–2108, Doi: 10.1093/rheumatology/kew054.
19. Van Vollenhoven R. et al. Ann Rheum Dis 2017.
20. Zhen Yang, Jörg J. Goronzy, Cornelia M. Weyand. Autophagy in Autoimmune Disease. 2015. Doi:10.1007/s00109–015–1297–8.