

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, С.Р. Зборовский,
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

В третьей части статьи обсуждается место некоторых препаратов (иммуносупрессивных средств, биологических препаратов) в терапии системной красной волчанки (СКВ), а также особенности лечебной тактики у беременных с СКВ.

Продолжение. Начало в № 6/2014, № 1/2015

Иммуносупрессивные средства (препараты цитотоксического действия)

Иммуносупрессивные препараты (ИСП) сегодня широко и эффективно используются в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) в лечении больных СКВ при вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и систем. Одни лекарственные средства (циклофосфамид и мофетила микофенолат) обычно применяются в качестве индукционной (первоначальной) терапии, направленной на достижение полной или частичной ремиссии; другие (азатиоприн, метотрексат) — с целью профилактики обострений. Комбинация ИСП и ГК ассоциируется с повышением эффективности лечения СКВ и нередко позволяет снижать дозировки последних. В то же время прием ИСП сопровождается развитием ряда побочных эффектов (в том числе жизнеопасных). В последние два десятилетия опубликованы результаты ряда контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), направленных на оценку индукционной и поддерживающей терапии различными препаратами иммуносупрессивного действия. В большинстве КРИ оценивались возможности этих лекарственных средств в терапии III, IV и реже V морфологических классов активного волчаночного гломерулонефрита (ВГН). Механизмы действия, эффективность и побочные явления ИСП, применяемых у больных СКВ, обсуждаются ниже.

Циклофосфамид. Несмотря на серьезные токсические эффекты (прежде всего гонадалные), циклофосфамид сегодня остается одним из наиболее часто применяемых ИСП у пациентов с СКВ в качестве индукционной терапии.

Данный препарат метаболизируется в печени митохондриальными ферментами цитохрома P-450 на ряд активных метаболитов, проявляющих лечебные эффекты.

Многочисленные иммунные механизмы циклофосфамида включают прямое действие на ДНК, что ведет к гибели клеток на любой стадии их цикла; иммуномодулирующие эффекты, ответственные за относительно быстрое начало терапевтических процессов (в течение 2-4 дней); влияние на изменение функции макрофагов, увеличение продукции простагландина E₂, изменение транскрипции генов и прямое функциональное воздействие на лимфоциты. Циклофосфамид приводит к развитию дозозависимой лимфопении, уменьшает популяцию кластерной дифференцировки CD4, CD8 и В-клеток с более существенным снижением CD4 и В-лимфоцитов.

Важно отметить, что, несмотря на существенное уменьшение продукции патогенных аутоантител под влиянием циклофосфамида, в целом уровни иммуноглобулинов G, A и M мало изменяются, что предполагает специфическую супрессию продукции аутоантител, а следовательно, объясняет его отчетливый лечебный эффект у больных СКВ.

Данное лекарственное средство легко абсорбируется в кишечнике, а пероральные и внутривенные дозировки эквивалентны. Терапевтические дозы циклофосфамида составляют 2-4 мг на 1 кг массы тела. Их следует уменьшать примерно на 30% у больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин.

Терапевтическая характеристика циклофосфамида:

- не представлено доказательств, что его внутривенное применение более эффективно, чем пероральное, но бесспорно менее токсично;
- преднизолон в комбинации с пероральным или внутривенным циклофосфамидом применялся во всех исследованиях, демонстрируя хороший лечебный эффект;
- комбинация пульс-терапии (болуса) метилпреднизолона с пульс-терапией (болусом) циклофосфамида 1-2 раза в месяц (в зависимости от дозировок) при лечении ВГН характеризуется хорошим клиническим эффектом;
- кумулятивная доза циклофосфамида определяет риск гонадального поражения и малигнизации;
- поддерживающая терапия циклофосфамидом более токсична, чем мофетила микофенолатом и азатиоприном;
- протеинурия и другие проявления ВГН обычно уменьшаются или исчезают постепенно в течение 6-12 мес. Прогноз ВГН хуже у больных, у которых протеинурия не снижается до <1,0 г/сут, чем у лиц, у которых достигается полная ремиссия;
- отмечены благоприятные эффекты циклофосфамида и у пациентов с экстракренальными проявлениями СКВ, включающими дискоидную волчанку, волчаночное поражение центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопению, пневмониты и легочные геморрагии, гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, некротизирующий васкулит, антифосфолипидный синдром с васкулопатией.

Хлорамбуцил — алкилирующий агент, иммуносупрессивные свойства которого подобны таковым циклофосфамида, но имеющий более высокий риск малигнизации. Следует отметить, что хлорамбуцил в отличие от циклофосфамида метаболизируется в акролеин, а значит, не ассоциируется

с риском развития геморрагического цистита и может применяться у больных СКВ с нейрогенным мочевым пузырем или перенесших ранее геморрагический цистит. В связи с высоким риском развития токсических эффектов длительное применение хлорамбуцила при СКВ ограничено.

Азатиоприн на протяжении десятилетий широко применяется при СКВ благодаря его иммуносупрессивной активности, ассоциируемой с предотвращением обострений заболевания после достигнутой ремиссии, а также благодаря сохранению лечебного эффекта при снижении дозировок ГК.

Неактивный азатиоприн метаболизируется внутриклеточно в активные антагонисты пурина — 6-меркаптопурин и 6-тионозиловую кислоту. Препарат снижает количество Т-клеток, В-клеток и киллерных клеток, тем самым ингибируя клеточные и гуморальные иммунные процессы.

В большинстве ревматологических и нефрологических клиник азатиоприн не используется в качестве индукционной терапии при поражении жизненно важных органов в отличие от циклофосфамида и мофетила микофенолата.

Азатиоприн применяется перорально, так как его внутривенное введение сопряжено с выраженным раздражающим действием, в дозировках 1-3 мг/кг массы тела в сутки.

Мофетил микофенолат обладает уникальным механизмом действия, позволяющим контролировать активность СКВ и ее различные проявления. Он ингибирует формирование антигенов, предотвращает миграцию лейкоцитов за счет уменьшения экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов *in vitro* в ответ на митогенную стимуляцию, снижает оксидативное повреждение.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована способность данного препарата индуцировать ремиссию у больных СКВ и предотвращать обострения. Причем способность мофетила микофенолата индуцировать ремиссию сопоставима с таковой у циклофосфамида (в том числе при ВГН). В то же время мофетила микофенолат менее токсичен, чем алкилирующие агенты, в связи с чем является препаратом выбора у больных СКВ репродуктивного возраста ввиду отсутствия гонадальной токсичности. Возможность мофетила микофенолата предотвращать обострения СКВ превышает таковой показателя азатиоприна.

Мофетил микофенолат применяется перорально в дозировках 2,0-3,0 г/сут. После достижения ремиссии с целью профилактики обострений приемлемы дозировки 0,5-1,0 г/сут.

Циклоспорин и такролимус. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус обладают комплексом иммунологических эффектов, включающих ингибицию активации Т-клеточных генов и транскрипции генов, а также уменьшение образования интерлейкина (Ил)-2, фактора некроза опухоли альфа (ФНО), ИЛ-3, ИЛ-4 и других цитокинов. Кроме того, эти препараты ингибируют поступление антигенпрезентирующих клеток и антигенов, а также ИЛ-17 и Т-клеточнозависимую продукцию антител В-клетками. Циклоспорин и такролимус применяются перорально или внутривенно.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность данных ингибиторов кальциневрина как у больных с волчаночным поражением почек, так и при наличии различных экстракренальных проявлений.

Дозировки циклоспорина составляют 2,0-5,0 мг/кг массы тела, такролимуса — 4,0 мг/кг массы тела.

Эффективность ингибиторов кальциневрина изучалась в основном у больных с ВГН. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют, что циклоспорин и такролимус способны снижать уровни протеинурии, но уступают таковой циклофосфамида. Применение циклоспорина и такролимуса считается приемлемым у мужчин и женщин репродуктивного возраста, в том числе при беременности в связи с отсутствием токсического влияния на гонады и кроветворение.

Лефлуноמיד. Препарат является ингибитором *de novo* пиримидинового синтеза, хорошо изучен у больных ревматоидным артритом (РА) и занял достойное место в лечении этого заболевания наряду с метотрексатом. Лефлуноמיד — цитотоксический изоксазол дериват, отличающийся структурно от других иммуномодуляторов. Он быстро конвертируется в активный метаболит малонитриламид, предотвращающий активацию лимфоцитов и снижающий активность ЦОГ-2 и адгезию лейкоцитов.

Лефлуноמיד применяется перорально в дозировке 10-20 мг/сут при РА и до 30 мг/сут при СКВ. Препарат быстро абсорбируется при приеме внутрь и подвергается интенсивной энтеропеченочной рециркуляции.

Использование лефлуномида у больных СКВ может быть рассмотрено в тех случаях, если проведение стандартной иммуномодулирующей терапии невозможно или если она неэффективна. Опыт применения лефлуномида при СКВ незначителен. В единичных исследованиях показана способность препарата снижать активность заболевания и улучшать клиническую картину. В связи с этим считается возможным его



А.И. Дядык



А.Э. Багрий

использование в случаях, резистентных к традиционным лечебным подходам.

Метотрексат — фолатный антагонист, ингибирующий дигидрофолатредуктазу в дозировках, используемых при ревматических заболеваниях. Отсутствуют убедительные данные об изменениях в субпопуляциях лимфоцитов, поверхностных маркерах, лимфоцитарной функции и уровнях аутоантител у больных с ревматическими заболеваниями, у которых был показан терапевтический эффект при лечении метотрексатом. Препарат обладает множеством противовоспалительных эффектов, которые обусловлены его способностью стимулировать освобождение аденозина, подавляющего воспалительные функции нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов.

Метотрексат применяется перорально и подкожно в дозировках 5-30 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой (5-10 мг/нед) кроме дней приема метотрексата. Дозы более 20 мг обычно используются при подкожном введении, которое ассоциируется с более высокой эффективностью и менее выраженными побочными эффектами, чем пероральное.

Несмотря на небольшое количество клинических исследований, многие клиницисты считают приемлемым применение метотрексата при СКВ, протекающей с преимущественным поражением кожи, суставов, мышц и плевры. При этом отмечен стероидснимающий эффект препарата.

Побочные эффекты ИСП. Применение ИСП сопряжено с риском развития серьезных осложнений. Одни из них присущи всем иммуносупрессивным средствам независимо от групповой принадлежности, другие — обусловлены их специфическими особенностями.

Использование ИСП ведет к депрессии гемопозитических клеток, нарастающей при кумуляции препаратов, риск которой повышается при снижении функции почек. В связи с этим необходимо изучение почечной функции до и в ходе лечения. Обычно первым проявлением токсического влияния ИСП на гемопозиты является лейкопения; в последующем возможно развитие тромбоцитопении и анемии. Агранулоцитоз наблюдается редко.

При приеме ИСП могут развиваться тошнота и рвота, частота и тяжесть которых нарастают по мере увеличения дозировок и при длительном их применении.

Использование ИСП ассоциируется с риском развития интеркуррентных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Лечение ИСП может осложниться развитием лихорадки, алопеции, кожными высыпаниями, депрессией клеток слизистых оболочек с возможными кровотечениями в желудочно-кишечном тракте, а также нарушением функции печени и почек.

Интенсивно изучается проблема риска онкогенных и терапевтических побочных эффектов ИСП. В ряде исследований отмечено развитие опухолевых процессов в коже, мочевом пузыре и гематологической системе при лечении данными препаратами. Одни авторы считают, что онкогенный риск обусловлен побочными эффектами ИСП, другие связывают развитие опухолей у больных СКВ с генетической предрасположенностью, а не с неблагоприятным воздействием лекарственных средств.

Представлены доказательства мутагенной активности ИСП. Их кластогенный (хромосомный поломочный) эффект определяется видом препарата, его дозировкой и продолжительностью применения, а также особенностями индивидуального ответа организма. Количественные и структурные хромосомные нарушения связывают с прямым воздействием ИСП на молекулы ДНК, в результате чего изменяется последовательность нуклеотидов — происходит перекрещивание молекул ДНК как с частями такой же молекулы, так и с другими молекулами ДНК.

Тератогенный эффект ИСП (в первую очередь алкилирующих) служит противопоказанием для планирования беременности при их приеме. При назначении этих препаратов необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Тяжесть токсических эффектов различных ИСП неоднородна. Так, у азатиоприна менее выражены токсические влияния, чем у циклофосфамида. Однако его иммуносупрессивный потенциал и клиническая эффективность уступают циклофосфамиду.

Тяжесть и частота токсического действия метотрексата оцениваются неоднозначно, но превалирует точка зрения, что осложнения при проведении им лечения менее выражены, чем при терапии циклофосфамидом.

Применение циклофосфамида сопряжено с существенным токсическим влиянием на половые железы, результатом чего являются развитие аменореи и азооспермии, риск которых увеличивается при длительном применении и высоких дозировках.

Лечение циклофосфамидом может осложняться развитием геморрагического цистита, что связано с непосредственным влиянием на эпителиальные клетки мочевого пузыря альдегидного метаболита препарата акролеина. Для уменьшения его концентрации (особенно при пероральном применении) необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Нефротоксичность, ассоциирующаяся со снижением СКФ, повышением уровней креатинина крови и развитием артериальной гипертензии (АГ), является ведущим побочным эффектом ингибиторов кальциневрина – циклоспорина и такролимуса. При этом в почках выявляются облитерирующая артериопатия, гломерулосклероз, тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз. В отличие от алкилирующих агентов циклоспорину и такролимусу не присуща депрессия костного мозга. При лечении циклофосфорином и такролимусом возможно развитие гирсутизма и гингивальной гиперплазии.

Применение метотрексата сопряжено с гепатотоксичностью и развитием легочных инфильтратов, проявляющихся кашлем и одышкой, с неблагоприятным прогнозом.

Фотосенсибилизирующие эффекты возможны при применении метотрексата.

Суммируя изложенное выше об эффективности и побочных действиях ИСП, следует отметить, что они сегодня составляют важный компонент в лечении больных СКВ. Однако высокий риск тяжелых осложнений, обусловленных проведением цитостатической терапии, требует строгого подхода к отбору пациентов. В когорту больных СКВ, требующих применения ИСП, должны входить пациенты с тяжелыми поражениями жизненно важных органов, у которых лечение ГК недостаточно эффективно и/или развивается стероидная зависимость, и/или необходимо снижение дозировок ГК. Кроме того, комбинированное применение ИСП с ГК позволяет существенно уменьшить дозировки последних, сохраняя адекватный лечебный эффект. Также возможно использование ИСП у больных СКВ, которые проинформированы о риске развития побочных действий при применении этих лекарственных средств и у которых возможно проведение мониторинга клинических и лабораторных параметров в ходе лечения с целью своевременного выявления токсических эффектов.

Новые биологические препараты в лечении СКВ

Значительный прогресс, достигнутый за последние два десятилетия в иммунологии, обусловил разработку и внедрение в клиническую практику ряда новых лечебных подходов. В отличие от обсуждаемых выше лекарственных средств, механизм действия которых на иммунопатологические процессы не является избирательным, но обеспечивает неспецифическую иммуносупрессию, новые препараты способны селективно воздействовать на отдельные компоненты иммунной системы (например, строго специфично связываться с определенным видом рецепторов антигенов или цитокинов), что открывает возможности для целенаправленной супрессии специфической популяции/субпопуляции иммунокомпетентных клеток.

Существенные успехи в изучении патогенеза СКВ, создающие базу для разработки новых селективных биологических препаратов, включают: 1) выявление и идентификацию многочисленных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов; 2) установление особенностей процесса апоптоза и его регуляции; 3) определение новых клеточных субпопуляций, участвующих в патогенезе СКВ; 4) установление разнообразных путей передачи сигналов в процессе межклеточной кооперации в ходе иммунного ответа; 5) описание и выявление последовательностей генов, обеспечивающих восприимчивость к СКВ.

Представленные нами выше лечебные подходы, базирующиеся на применении нестероидных противовоспалительных препаратов, противовоспалительных агентов, ГК, ИСП, включающих циклофосфамид, азатиоприн, мофетил микофенолат, метотрексат, ингибиторы кальциневрина, лефлуномида, позволяют добиться благоприятного эффекта у значительного количества больных СКВ. Вместе с тем высокий риск развития побочных эффектов при их применении, а также недостаточный у ряда пациентов явились основанием для активного поиска новых лечебных подходов. В последние два десятилетия в эксперименте и многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях продолжают изучаться лечебные возможности, побочные эффекты различных биологических активных агентов, способных селективно воздействовать на отдельные компоненты иммунной системы. Характеристика, лечебные возможности, осложнения и роль биологических препаратов рассматриваются ниже.

Белимуаб. На момент настоящей публикации это пока единственный одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) биологический препарат для лечения больных СКВ; он зарегистрирован и присутствует на фармацевтическом рынке Украины. Белимуаб представляет собой моноклональное антитело к растворимым молекулам одного из важнейших факторов роста В-лимфоцитов (обозначается как BlyS – B-lymphocyte stimulator – «В-лимфоцитарный стимулятор»; также именуется как BAFF – B-cell activating factor – «фактор, активирующий В-клетки»).

Связывание белимуаба с растворимыми молекулами BlyS ингибирует взаимодействие последних с BAFF-рецепторами на поверхности покоящихся и активированных В-лимфоцитов,

а также плазматических клеток, что приводит к истощению их пула и тем самым к уменьшению присущей СКВ генерализованной В-клеточной гиперактивности и снижению выработки аутоантител. Применение белимуаба не ассоциировано с воздействием на В-клетки памяти, поскольку они лишены BAFF-рецепторов. С одной стороны, это может рассматриваться как определенное ограничение препарата (так как эти клетки могут инициировать формирование нового пула В-лимфоцитов, способных к секреции нежелательного репертуара аутоантител); с другой стороны, это свойство может являться и преимуществом (поскольку при использовании белимуаба не нарушается потенциальная способность В-клеток к продукции протективных антител против гриппа, пневмококка, столбняка и др.).

Основанием для одобрения белимуаба в лечении СКВ послужили результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований со сложными протоколами (BLISS-52 и BLISS-76, цифры соответствуют их продолжительности в неделях). В обоих исследованиях у больных имело место активное течение СКВ и они были серопозитивны (титр антинуклеарных аутоантител $\geq 1:80$ или аутоантител к нативной ДНК ≥ 30 ед/мл). В добавление к стандартной терапии больных рандомизировали на прием белимуаба в дозах 1,0 и 10 мг/кг или плацебо; внутривенные инфузии осуществляли в дни 0, 14-й, 28-й, а затем каждые 28 дней. Первичной конечной точкой являлся один из международных индексов активности СКВ – SRI. В каждом из исследований отмечено существенное снижение уровня этого индекса к 52-й неделе лечения при использовании белимуаба в дозе 10 мг/кг в сравнении с приемом плацебо. Эта доза была одобрена FDA для лечения больных с активной формой СКВ.

Лечение белимуабом считается приемлемым у серопозитивных пациентов с активной формой СКВ при отсутствии клинического улучшения при стандартных лечебных подходах. Назначение белимуаба также может быть оправдано у лиц с достаточно высоким уровнем активности СКВ при наличии у них плохой переносимости ГК.

С учетом того, что противопоказания к применению белимуаба включают наличие различных острых и хронических инфекций, перед его назначением необходимо проведение скрининга для исключения ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, туберкулеза, а также цитомегаловирусной инфекции (для лиц, ранее получавших ИСП).

К проблемам, связанным с терапией белимуабом, относятся следующие:

1) отсутствие серьезных исследований, в которых его эффективность и безопасность сопоставлялись бы не с плацебо, а с другими препаратами, применяемыми при СКВ (например, мофетила микофенолатом, циклофосфамидом, азатиоприном и др.);

2) отсутствие данных о возможных его комбинациях с указанными выше препаратами;

3) относительно небольшая продолжительность проведенных исследований, посвященных эффективности белимуаба, что позволяет судить о ее сохранении при длительном (более полутора лет) применении;

4) определенное неудобство для пациента (требуются ежемесячные внутривенные введения в условиях стационара);

5) достаточно высокая цена (так, в США стоимость лечения в течение первого года достигает 28 тыс. долларов, в то время как для генериков преднизолона – 140 долларов, гидроксихлорохина – 132 долларов, азатиоприна – 468 долларов и мофетила микофенолата – 1224 долларов).

Ритуксимаб представляет собой химерическое (созданное с помощью генной инженерии, сочетающее биологические компоненты человека и мыши) моноклональное антитело (иммуноглобулин класса IgG1 каппа) к антигену CD20, который располагается на поверхности ряда субпопуляций В-лимфоцитов (включая таковые при В-клеточных лимфомах). При его применении уменьшаются количество и функциональная активность В-лимфоцитов.

Этот препарат не имеет формального одобрения FDA и EMA для лечения лиц с СКВ, однако в ряде ревматологических центров он применяется у таких больных в случаях невосприимчивости к другим лекарственным средствам. Основные сферы применения ритуксимаба в настоящее время – при терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами, ревматоидным артритом; также возможно его использование при некоторых вариантах системных васкулитов (в частности, при микроскопическом полиангиите).

У ритуксимаба пока отсутствует представительная доказательная база. В двух крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях (EXPLORER и LUNAR) данный препарат не продемонстрировал значимого влияния на параметры активности как СКВ в целом, так и ВГН (III и IV классов) в частности. В настоящее время проводится еще одно исследование (RING) применения ритуксимаба у больных ВГН, результаты которого, вероятно, смогут более четко определить эффективность этого препарата при СКВ.

Другие биологические препараты при СКВ. На разных стадиях изучения сейчас находятся еще несколько различных биологических препаратов, которые применяются при СКВ.

• Лекарственные средства, селективно направленные на компоненты В-клеточного звена иммунной системы.

– Абатцепт – рекомбинантный человеческий протеин, одновременно ингибирующий сразу 2 фактора роста В-лимфоцитов – BlyS и APRIL. К настоящему времени одно из исследований данного лекарственного средства (APRIL-LN) у пациентов с ВГН завершилось преждевременно из-за более высокой частоты побочных эффектов в группе Атацицепта. В 2014 г.

были представлены результаты еще одного исследования этого препаратом (APRIL-SLE); показано, что применение Атацицепта ассоциировалось с уменьшением количества и степени выраженности обострений СКВ. Однако исследование было закончено досрочно из-за двух случаев фатальных легочных инфекций.

– Абегимус – толерогенный олигомер ДНК, вызывающий развитие толерантности В-лимфоцитов, специфичных в отношении продукции антител к двуспиральной ДНК; при его применении происходит существенное снижение уровней этих аутоантител в циркуляции. Несколькими исследованиями с этим препаратом пока закончились безрезультатно.

– Окрелизумаб – моноклональное антитело к антигену CD20 на поверхности В-клеток (по механизму действия подобен ритуксимабу). Проводится исследование BELONG у лиц с СКВ.

– Эпратузумаб – моноклональное антитело к антигену CD22 на поверхности В-клеток; при его приеме в меньшей степени, чем при использовании моноклональных антител к CD20, уменьшается количество циркулирующих В-клеток. Сейчас продолжается исследование EMBODY у больных с активной СКВ.

• Лекарственные средства, селективно направленные на компоненты Т-клеточного звена иммунной системы.

– Абатацепт – протеин, связывающийся с антигенами CD80/86 на поверхности антигенпредставляющих клеток и В-лимфоцитов; его использование приводит к блокированию стимуляции этими клетками Т-лимфоцитов. Проводится исследование ACCESS этого препарата у лиц с активной СКВ и ВГН.

– Среди биологических препаратов, целенаправленно воздействующих на Т-клеточные компоненты иммунной системы, также изучаются рапамицин и N-ацетилцистеин (способны корректировать нарушения функции митохондрий Т-лимфоцитов); ингибиторы тирозинкиназы (syk); моноклональные антитела к антигену CD40 и др.

• Лекарственные средства, селективно блокирующие провоспалительные цитокины (антицитокиновые препараты).

– Пока на достаточно ранних стадиях изучения применения при СКВ находятся моноклональные антитела сифалимуаб и ронтализумаб (ингибиторы интерферона-альфа), а также тоцилизумаб (блокатор рецептора ИЛ-6).

– Подходы, целенаправленно блокирующие ФНО (оказавшиеся эффективными у больных с ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартропатиями), у пациентов с СКВ не смогли продемонстрировать убедительных преимуществ (несколько исследований с инфликсимабом и этанерцептом завершили преждевременно и безрезультатно).

СКВ и беременность

Развитие СКВ преимущественно у женщин репродуктивного возраста требует отдельного обсуждения.

1. Течение СКВ во время беременности может сопровождаться возникновением обострений; их частота более высока у пациенток, имевших до зачатия высокую/умеренную активность заболевания, ВГН (особенно при наличии АГ и/или сниженной функции почек, у лиц с известной морфологической картиной (с III, IV и V классами гломерулонефрита), поражения центральной нервной системы, миокардит, легочную гипертензию). Обострения СКВ могут регистрироваться в любом триместре беременности, а также после родоразрешения. У пациенток с СКВ также повышена частота акушерских (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, кровотечения) и плодовых осложнений (гипотрофия, недоношенность, перинатальная смерть).

2. Важным является планирование гестации у женщин с СКВ. Вынашивание беременности не рекомендуется пациенткам, имевшим до зачатия указанные выше клинические особенности. В ходе гестации за состоянием матери и плода должен осуществляться тщательный клинико-лабораторный и инструментальный контроль при регулярном наблюдении ревматолога, нефролога, невролога, акушера-гинеколога. Наряду с измерением рутинных параметров (уровней артериального давления, показателей массы тела, электрокардиограммы, общеклинических и стандартных биохимических исследований, СКФ, анализов мочи) необходимы также исследования уровней антифосфолипидных антител, антител к двуспиральной ДНК, комплемента (С3 и С4 или CH50), антиSSA/Ro и антиSSB/La-антител, а в последнем триместре – антенатальная оценка частоты сердечных сокращений плода и, возможно, эхокардиография плода.

3. Принципы лечебной тактики у пациенток с СКВ в ходе гестации соответствуют рассмотренным выше для больных СКВ в целом. При отсутствии тяжелых клинических проявлений для контроля активности заболевания может быть достаточным прием противовоспалительных средств (гидроксихлорохина), нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена), в части случаев – низких доз глюкокортикоидов (метилпреднизолона $\leq 8-12$ мг/сут под прикрытием антацидных препаратов). При высокой активности СКВ, а также наличии тяжелых клинических проявлений оправдано применение средних/высоких доз ГК (например, метилпреднизолона >12 мг/сут в сочетании с адекватной гастропротекцией). Ряд авторов считают возможным для контроля активности СКВ в ходе гестации использовать азатиоприн. В ходе гестации противопоказано применение циклофосфамида, метотрексата, мофетила микофенолата, циклоспорина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и биологических препаратов.