

На правах рукописи



Калашникова Эльвира Маратовна

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ НА ОСНОВЕ ДЕПЛЕЦИИ В-
ЛИМФОЦИТОВ**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург-2024

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Костик Михаил Михайлович**

Официальные оппоненты:

Салугина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник;

Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «14» октября 2024 г. в 10:00 на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г. Санкт – Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (195196, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpma.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое иммуновоспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений [Жолобова 2022]. При дебюте заболевания в детском возрасте, отмечается более острое начало заболевания, выраженное повреждение органов и систем уже на момент установления диагноза, а также более высокая потребность в иммуномодулирующей терапии, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов по сравнению с СКВ у взрослых [Салугина 2019, Sawhney 2021].

Ключевыми целями терапии системной красной волчанки у взрослых и детей являются достижение ремиссии, предотвращение повреждения органов и систем, минимизирование лекарственной токсичности и улучшение качества жизни [Fanouriakis 2021].

Начальная терапия СКВ включает в себя применение антималярийных препаратов при любой активности заболевания, которые могут использоваться как монотерапия при легкой степени активности заболевания [Алексеева 2018].

Глюкокортикостероидную терапию получают более 90% больных СКВ на каком-либо этапе лечения [Leandro 2002]. В настоящий момент не имеется общепринятых рекомендаций по длительности и объемам использования системных глюкокортикостероидов (ГКС) у взрослых и детей с СКВ, за исключением пациентов с поражением почек, что зачастую приводит к их чрезмерному назначению и развитию необратимых повреждений от данной терапии [Ruiz-Irastorza 2020].

В случаях средней и высокой активности заболевания либо же в случае неуспеха проводимой терапии при легком течении заболевания пациентам назначается цитостатическая терапия, которая включает в себя циклофосфамид, микофенолата мофетил, метотрексат, циклоспорин, азатиоприн [Алексеева 2018]. Возникающие токсические эффекты от применения цитостатической терапии могут превышать пользу от их использования, не позволяя таким образом достигать ремиссии [Basu 2017].

В современной ревматологии у взрослых и детей обсуждается использование генно-инженерных препаратов, как терапии «нового поколения», позволяющей интенсивнее достигать ремиссии, уменьшать длительность приема глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, таким образом снижая их токсическое влияние [Malievskiy 2019, Leandro 2002]. В частности, рассматривается вопрос применения ритуксимаба при СКВ [Lim 2010].

Степень разработанности темы

Ритуксимаб - моноклональное антитело против антигена CD20 на В-лимфоцитах, занимающих центральное место в развитии СКВ [Trindade 2021]. Позиция ритуксимаба в терапии СКВ является неопределенной относительно его эффективности и безопасности применения. Согласно клиническим рекомендациям ритуксимаб в настоящий момент применяется в качестве препарата off-label при неэффективности стандартной терапии [Алексеева 2018]. В последних рекомендациях EULAR 2023 ритуксимаб может применяться в качестве первой линии терапии наравне с циклофосфамидом при поражении системы крови [Fanouriakis 2024].

Оценке эффективности ритуксимаба в терапии СКВ посвящен целый ряд работ. В рандомизированных контролируемых исследованиях не показано преимуществ ритуксимаба над стандартной терапией в исходах заболевания, но отмечен лучший контроль лабораторных показателей [Tambralli 2015]. В нерандомизированных исследованиях у детей, получивших терапию ритуксимабом, отмечалось снижение активности заболевания, улучшение клеточного состава крови и нормализация уровня комплемента; уменьшение иммунологической активности [Sawhney 2021, Zhong 2019]. Наблюдалось уменьшение дозы системных глюкокортикостероидов на фоне применения генно-инженерной терапии [Zhong 2019].

Показана также эффективность анти-В-клеточной терапии при лечении волчаночного нефрита у детей [Basu 2017]. Ее эффективность проявлялась в снижении уровня протеинурии, повышении скорости клубочковой фильтрации, увеличении уровня альбумина в крови [Basu 2017].

Исследования среди детей с СКВ на предмет сравнительной эффективности терапии ритуксимабом и стандартной терапии, а также преимущества раннего его назначения по сравнению с поздним в литературе не встречаются.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой, и разработать алгоритм персонализированной терапии у детей с СКВ на основе деплеции В-лимфоцитов.

Задачи исследования

1. Оценить текущую терапию в дебюте СКВ в условиях реальной клинической практики: объемы терапии системными глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

2. Оценить поражение органов и систем, лабораторные данные, активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI у детей с СКВ в дебюте заболевания и на фоне проводимой анти-В-клеточной терапии.
3. Оценить возможность долгосрочной программной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой.
4. Оценить поражение органов и систем, лабораторные данные, активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI в подгруппе детей с волчаночным нефритом в дебюте заболевания, на фоне деплеции В-лимфоцитов.
5. Сравнить эффективность раннего и позднего применения анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ.
6. Сравнить эффективность и оценить профиль безопасности терапии на основе деплеции В-лимфоцитов со стандартными схемами терапии.
7. Разработать алгоритм персонализированной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у детей, страдающих системной красной волчанкой.

Научная новизна

В ходе диссертационного исследования впервые проведен анализ текущей терапии СКВ на основании данных реальной клинической практики, проанализирована обоснованность долгосрочной терапии системными глюкокортикостероидами, определена обоснованность старта и продолжения терапии циклософсфамидом.

Впервые проведена оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартной терапией, показана возможность ее использования в качестве программной терапии.

Впервые показаны преимущества раннего назначения ритуксимаба (в течение первых 6 мес. от дебюта заболевания) по сравнению с поздним.

Впервые продемонстрирована возможность более быстрого контроля активности СКВ при меньшем объеме суммарной терапии глюкокортикостероидами при использовании биологической терапии.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонифицированной терапии СКВ с применением анти-В-клеточной терапии

Практическая значимость

Результаты исследования позволяют пересмотреть подходы к терапии системной красной волчанки у детей, оптимизировать схемы терапии, научно обосновать применение генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов, в том числе раннего применения биологической терапии.

Применение генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов позволяет быстрее и эффективнее контролировать течение

заболевания с применением меньших объемов глюкокортикостероидной терапии, а также позволяет снизить потребность в небиологических цитотоксических препаратах.

Разработаны персонализированные рекомендации по лечению пациентов с системной красной волчанкой с использованием схем анти-В-клеточной терапии.

Положения выносимые на защиту

1. Применение биологической анти-В-клеточной терапии позволяет быстрее достичь ремиссии СКВ по сравнению со стандартной терапией.
2. Раннее назначение анти-В-клеточной терапии позволяет быстрее снизить суточную дозу глюкокортикостероидов без ущерба эффективности терапии.
3. Применение биологической анти-В-клеточной терапии возможно у детей с СКВ с высокой степенью активности заболевания, имеющих вовлечение в патологический процесс жизненно-важных органов и систем, таких как центральная нервная система, почки, а также системы крови.

Апробация и внедрение результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на ежегодном Европейском конгрессе детских ревматологов (Paediatric Rheumatology Congress, Prague, Czech Republic, 2022), на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (European League Against Rheumatism Congress, Copenhagen, Denmark, 2022), на ежегодном Азиатско-Тихоокеанском конгрессе ревматологов (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Hong Kong, China, 2022, устный доклад), на ежегодном Азиатско-Тихоокеанском конгрессе ревматологов (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Chiang Mai, Thailand, 2023), на ежегодном конгрессе африканской лиги ревматологов (African League of Associations for Rheumatology, Mombasa, Kenya, 2023, устный доклад), на III, IV и V Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием (Москва 2021, 2022, 2024 устные доклады).

Результаты диссертационной работы используются в лечебном и учебном процессах в ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

Участие автора в получении результатов

Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором лично, у части пациентов автор была лечащим врачом. Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое

обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных исследований, в том числе 7 из них в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Объем и структура диссертационной работы

Основной текст диссертации изложен на 151 странице машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Список цитируемой литературы включает 150 источников, из них 11 публикаций в отечественной литературе и 139 публикаций в иностранной литературе.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование было проведено на базе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО СПбГПМУ. В исследовании были включены пациенты, находившиеся на лечении в период с 2009 по 2022 гг. Исследование представлено несколькими этапами, у каждого из которых были свои цели и задачи. Всего в ретроспективное когортное исследование было включено 79 детей. Критерии включения пациентов в исследования включали следующие требования: возраст от 5 до 18 лет, диагноз СКВ установлен согласно критериям SLICC 2012 г., срок наблюдения пациентов минимум 12 мес. от старта терапии. Пациенты, заболевшие до 2012 г., включались в исследование если они удовлетворяли критериям SLICC на этапе включения путем пересмотра диагноза.

На первом этапе диссертационного исследования оценивалось состояние текущей терапии (системная глюкокортикостероидная терапия и применение циклофосфида) у пациентов с СКВ в дебюте заболевания на предмет соответствия международным рекомендациям. Оценивалось количество детей, которым удалось отменить терапию глюкокортикостероидами, а также длительность терапии глюкокортикостероидами от момента старта до достижения поддерживающей дозы и до их полной отмены, если таковая точка достигалась в

каждой группе. У пациентов, которые не смогли полностью отменить данную терапию, оценивались факторы, которые могли оправдывать длительное использование ГКС: активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, иммунологическая активность, основные показатели клинического анализа крови, поражение почек или ЦНС в структуре заболевания.

Также оценивалась длительность и объемы терапии циклофосфамидом у детей, страдающих СКВ. Проведена оценка обоснованности старта и продолжения терапии циклофосфамидом. К критериям обоснованного назначения ЦФФ относились: поражение ЦНС, почек, системы крови.

На втором этапе проводилась оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой, получивших ритуксимаб до 18 лет. Была проанализирована информация о 48 пациентах. Минимальный срок наблюдения составил 12 мес., максимальный, при условии последующего наблюдения в условиях федерального центра, составил 3 года.

Ритуксимаб назначался в дозе 375 мг/м^2 еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2-4 инфузии) с повторными курсами каждые 6-12 месяцев в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиmuноглобулинемии IgG.

На третьем этапе проводилась оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с волчаночным нефритом. В данный этап была включена информация о 25 пациентах, имевших поражение почек при СКВ.

На четвертом этапе проводилось сравнение эффективности терапии ритуксимабом при раннем (менее 6 мес. от дебюта заболевания) и позднем (более 12 месяцев от дебюта заболевания) его назначении. В данный этап исследования было включено 35 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В первую группу были включены пациенты с ранним назначением ритуксимаба ($n=16$), во вторую - с поздним ($n=19$).

На пятом этапе проводилось сравнение эффективности терапии ритуксимабом со стандартной цитостатической терапией. В данный этап исследования было включено 79 детей, которые были разделены на 2 группы. Первая группа - дети, получившие ритуксимаб ($n=19$), вторая группа - дети, получавшие стандартную цитостатическую терапию ($n=60$). Наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев.

Оценивались демографические характеристики пациентов - пол, возраст дебюта СКВ, возраст на момент обследования.

Среди клинических симптомов оценивались наличие лихорадки, поражение кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, легких, наличие артрита, миозита, серозитов, тромбозов, синдрома сухого глаза, синдрома Рейно, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, поражение почек, сердечной мышцы,

центральной нервной системы. Индекс активности системной красной волчанки рассчитывался по шкале SELENA-SLEDAI. На 3 этапе исследования также оценивался индекс повреждения damage index ACR.

В зависимости от показаний пациентам проводились инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, суставов, рентгенография суставов, грудной клетки, магнитно-резонансная томография суставов, головного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, головного мозга, биопсия костного мозга, биопсия почек.

Из лабораторных методов исследования всем пациентам у всех пациентов выполнялись рутинные лабораторные тесты: уровень гемоглобина, лейкоцитов с формулой, скорость оседания эритроцитов; биохимические тесты: уровень общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), ферритина; активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень С3 и С4 компонентов комплемента; коагулологические тесты – уровень протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена. Среди иммунологических исследований у всех пациентов определялся уровень антинуклеарного фактора (АНФ), проводился иммуноблот антинуклеарных антител, проба Кумбса (прямая и непрямая). Пациентам, которым назначался ритуксимаб проводилась определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии.

Для пациентов с волчаночным нефритом оценивалась степень протеинурии. Класс волчаночного нефрита устанавливался по результатам проведенной нефробиопсии в соответствии с имеющейся классификацией ВН.

Оценка основных показателей и активность заболевания проводились в трех временных точках: в момент дебюта заболевания, перед первым введением ритуксимаба/началом стандартной терапии, спустя 1 год от старта терапии и/или в момент последнего визита.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ, от № 1/3 от 11.01.2021 г.

В исследование включались данные пациентов из истории болезни в анонимизированной форме. Законные представители пациента, а также сами пациенты в возрасте 15 лет и старше подписывали отдельное информированное согласие на применение ритуксимаба. Решение о назначении ритуксимаба принималось консилиумом врачей, имеющих опыт работы в ревматологии не менее 20 лет, и было задокументировано в виде заключения врачебной комиссии,

согласно статье 48 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ.

Методы статической обработки данных

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. По результатам проверки на нормальность распределения показано, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем использовали только непараметрические методы анализа. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и квартилей Me (25%; 75%). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, в трех и более при помощи теста Крускала-Уоллиса. Сравнение независимых категориальных переменных выполнялось при помощи критерия Хи-квадрат, если ожидаемая частота была более 5, либо критерий Фишера, если ожидаемая частота менее 5. Для сравнения зависимых количественных переменных использовался парный тест Вилкоксона, для зависимых категориальных переменных использовался тест Мак-Нимара. Анализ выживаемости проводился при помощи кривых Каплана-Мейера. Кривые выживаемости сравнивали с помощью теста log-rank. Независимые предикторы интересующих событий устанавливали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ небиологической терапии детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики

При оценке длительности и объема получаемой терапии глюкокортикостероидами было выявлено, что медиана длительности до достижения поддерживающей дозы составила около 8 мес. (0,66 лет), что в 4 раза дольше по сравнению с рекомендуемой длительностью. Полностью отменить глюкокортикостероидную терапию удалось только у 1/3 больных СКВ, медиана длительности терапии ГКС от их старта до полной отмены составляет практически 4,5 года, максимально до 6 лет.

Среди факторов, которые существенно отличались в группе детей, отменивших терапию ГКС от тех, кто ее продолжил, выделена более высокая иммунологическая активность, активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI в последней группе. Поражение центральной нервной системы или почек является

предиктором более тяжелого течения СКВ. При этом вероятность отмены терапии глюкокортикостероидами была сопоставима у детей с волчаночным нефритом и без него, что является удивительным, так как волчаночный нефрит носит хроническое течение. Поражение ЦНС в дебюте было фактором, сдерживающим отмену глюкокортикостероидов в дальнейшем, но при этом у пациентов, как правило, не было хронического течения поражения ЦНС, что могло объяснить необходимость пролонгированной терапии глюкокортикостероидами.

Проводилась оценка возможных предикторов, которые могли обуславливать длительное использование глюкокортикостероидов. Анализировались лабораторные и клинические данные, включая поражение почек, ЦНС, системы крови, развитие синдрома активации макрофагов, а также использование пульс-терапии ГКС. Однако ни одно обстоятельство не было статистически значимым, из чего можно предположить, что длительная терапия глюкокортикостероидами является неоправданным и может быть отражением субъективного мнения врача. Длительное применение глюкокортикостероидов, как правило, сопровождается риском развития нежелательных явлений, в том числе необратимых последствий, к которым относится развитие асептических некрозов, которое отмечено было у 5 детей в нашей группе.

Терапия циклофосфамидом была проведена у 33 (41,8%) детей, из них необоснованное назначение было у троих (9,1%). Медиана длительности терапии циклофосфамидом составила 5 мес. (3,0; 11,0), при максимальной длительности 48 мес. Более чем у половины детей (63%) терапия циклофосфамидом проводилась более 3 месяцев, а 33% детей получали циклофосфамид более полугода.

Таблица 1 – Длительность терапии системными ГКС и циклофосфамидом у детей с СКВ

Параметры	Дети с СКВ (n=79)
Длительность терапии ГКС от старта до поддерживающей дозы, годы, Ме (25%; 75%), [max]	0,66 (0,33; 1,42) [5,9]
Длительность терапии ГКС от старта до полной отмены, годы, Ме (25%; 75%), [max]	4,45 (1,25; 6,0) [14,0]
Число пациентов, которым была отменена ГКС терапия, n (%)	24 (30,4)
Число пациентов, получавших циклофосфамид, n (%)	33 (41,8)
Длительность терапии циклофосфамидом, мес. Ме (25%; 75%), [max]	5,0 (3; 11) [48]
Число пациентов, получивших терапию циклофосфамидом необоснованно, n (%)	3/33 (9,1)

Число пациентов, получивших терапию циклофосфамидом, более шести месяцев, n (%)	11/33 (33,3)
---	--------------

Эффективность терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой

В исследуемой группе дети получали терапию глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, в том числе и циклофосфамидом, в случаях агрессивного течения. Несмотря на проводимую терапию, активность заболевания по шкале активности SELENA-SLEDAI снизилась незначительно (12,5% от исходной), улучшились гематологические показатели, удалось достичь снижения иммунологической активности в виде снижения титра АНФ, антител к ДНК. Снижение активности заболевания позволило уменьшить дозу ГКС на 25% от стартовой. Медиана суточной дозы ГКС составила 0,75мг/кг/сут., что является достаточно высокой дозой.

После старта терапии ритуксимабом отмечено улучшение лабораторных показателей: уровня антител к ДНК, гемоглобина, комплемента С4; уменьшилось количество детей с цитопениями. На фоне анти-В-клеточной терапии отмечено существенное снижение активности заболевания уже в первый год от старта с последующим продолжением ее снижения. Хорошее управление заболеванием на фоне терапии ритуксимабом, позволило снизить дозу ГКС на 90% и достичь поддерживающей дозы - 0,1 мг/кг/сут. В ходе данного этапа нашего исследования косвенно оценивалась возможность долгосрочного использования ритуксимаба по количеству детей, которым требовалось продолжение цитостатической терапии. Показано, что на фоне анти-В-клеточной терапии уменьшилось количество детей, получающих цитостатическую терапию.

Из инфекционных событий отмечались локальные и респираторные инфекции, у одного пациента развился листериозный менингит, после этиотропной терапии которого была продолжена терапия ритуксимабом.

Таблица 2 - Динамика основных показателей пациентов на момент дебюта заболевания, старта терапии и на фоне терапии ритуксимабом.

Параметр	дебют СКВ	старт РТ	Р	Через 1 год от РТ	Через 2 года от РТ	Через 3 года от РТ	p^*
Количество пациентов, n	48	48	Нп	35	19	8	нп
Индекс SLEDAI	16 (11; 24)	14 (7; 22)	0,0002	3 (0; 6,5)	2 (0; 6,0)	2 (1,0; 3,0)	0,01
Пациенты с	44	36	0,00001	17 (48,6)	12 (63,2)	3 (37,5)	0,043

повышенным АНФ, n (%)	(91,7)	(75,0)					
Пациенты с повышенными АТ к двуспиральной ДНК, n (%)	33 (68,8)	20 (41,7)	0,008	4 (11,4)	5 (26,3)	1 (12,5)	0,016
Пациенты с активным нефритом, n (%)	18 (37,5)	16 (33,3)	1,0	7 (20)	2 (10,5)	1 (12,5)	0,741
ГКС, мг/кг/сут., Ме (25%; 75%)	1,0 (0,6; 1,0)	0,75 (0,2; 1,0)	0,035	0,1 (0,07; 0,2)	0,1 (0,07; 0,1)	0,1 (0,08; 0,1)	0,000 3

Примечание: p* - в сравнении со значениями при инициации РТ.

Эффективность терапии ритуксимабом у детей с поражением почек в структуре СКВ

На фоне стандартной терапии отмечалась незначительная динамика активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI - снижение на 22% от дебюта. При оценке почечного поражения отмечено снижение протеинурии практически в 2 раза, доля пациентов с активным нефритом уменьшилась на 40%. Суточная доза глюкокортикостероидов снизилась на 20%, медиана дозы составила 0,8мг/кг/сут.

Во время использования ритуксимаба отмечено уменьшение доли пациентов с активным волчаночным нефритом практически в 2 раза, уменьшение протеинурии, снижение уровня мочевины. Отмечалось снижение лабораторной и иммунологической активности: уровня антител к ДНК и СОЭ. Активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI снизилась на 92% от исходной. Пациенты, получавшие заменную почечную терапию, более в ней не нуждались в связи с восстановлением функции почек.

Доза ГКС была уменьшена на 80% от стартовой и на 60% от момента инициации ритуксимаба. Медиана дозы гормональной терапии в момент последнего визита составила 0,2 мг/кг/сут. На момент дебюта заболевания 15 из 25 пациентов получали терапию циклофосфамидом, после старта терапии ритуксимабом их количество уменьшилось в 2 раза, что позволяет косвенно судить о возможности применения анти-В-клеточной терапии вместо стандартного цитостатического препарата.

Таблица 3 - Динамика показателей пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом.

Параметр	СКВ дебют	РТ инициация	p ₁	Последний визит	p ₂	p ₃
SELENA-SLEDAI, баллы, Ме (25%; 75%)	23 (16; 26)	18 (8; 26)	0,003	4 (2,0; 8,0)	0,002	0,000001
АНФ, титр, Ме (25%; 75%)	5120 (1280; 10240)	1280 (240; 3200)	0,345	640 (160; 1280)	0,515	0,0014
А/тДНК, Ед/мл, Ме (25%; 75%)	150 (48; 237)	36 (7,7; 148)	0,263	12 (0; 65)	0,05	0,001
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	1,0 (0,5; 3,5)	0,6 (0,3; 3,7)	1,0	0,17 (0; 0,9)	0,05	0,0008
Активный ВН, n (%)	25 (100)	15 (60,0)	0,001	8 (32,0)	0,048	0,001
ГКС, мг/кг, Ме (25%; 75%)	1,0 (0,7; 1,0)	0,8 (0,23; 1,0)	0,148	0,2 (0,1; 0,9)	0,001	0,0002

Примечания: ВН - волчаночный нефрит, p₁- в сравнении между дебютом заболевания и моментом инициации РТ, p₂ - сравнение между моментом инициации терапии РТ и последним визитом, p₃ - сравнение на протяжении всего исследования.

Эффективность терапии ритуксимабом у детей при его раннем и позднем назначении

В группе детей с ранним назначением ритуксимаба на момент старта терапии активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI была выше, а также процент пациентов с высокой активностью заболевания был больше. Среди лабораторных показателей не отмечалось достоверно значимых отличий между двумя группами, при этом уровень антинуклеарного фактора и протеинурии были выше в основной. На фоне терапии ритуксимабом в двух группах показано улучшение гематологических показателей, нормализация С3, С4-компонентов комплемента, уменьшения титра антител к ДНК, снижение индекса активности SELENA-SLEDAI. Вероятность достижения ремиссии была выше при раннем старте ритуксимаба.

В конце исследования основные исходы заболевания в двух группах оказались идентичными. С одной стороны, раннее применение ритуксимаба не имело более высокой эффективности по сравнению с поздним его назначением согласно исходам. С другой стороны, применение ритуксимаба в раннем периоде

заболевания позволило достичь тех же результатов, что и у пациентов с длительным стажем заболевания, которые в течение более года получали стандартную терапию.

В конце исследования в обеих группах пациенты достигли поддерживающей дозы глюкокортикостероидов, однако на фоне применения анти-В-клеточной терапии это произошло быстрее – через 1,2 (0,9; 1,4) года, в то время как в контрольной группе только через 2,8 (2,3; 4,0) лет, что подтверждает стероидсберегающее действие ритуксимаба.

Динамика активности заболевания в двух группах представлена на рисунке 1.

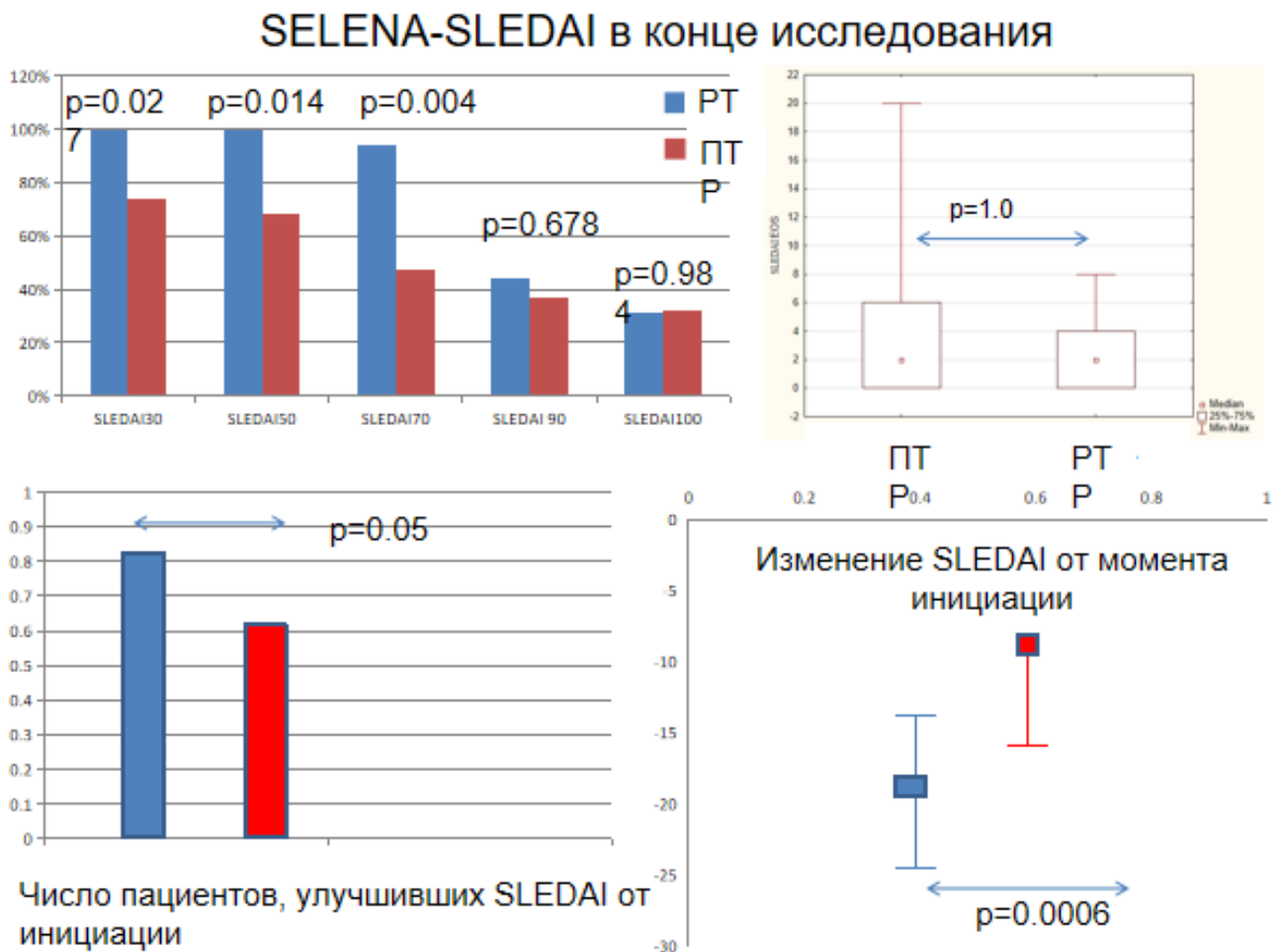


Рисунок 1 - Динамика изменений активности по шкале SELENA-SLEDAI в двух группах. Примечания: РТР - ранняя терапия ритуксимабом, ПТР - поздняя терапия ритуксимабом.

Сравнение эффективности анти-В-клеточной и стандартной цитостатической терапии у детей с СКВ

На момент начала терапии в основной группе отмечалось более выраженное поражение системы крови и иммунологическая активность. Поражение ЦНС и почек, являющихся маркерами более тяжелого течения СКВ, было больше

распространено в основной группе. Медиана активности СКВ по SELENA-SLEDAI в основной группе была практически в 2 раза выше, чем в контрольной.

В конце исследования в двух группах не было отмечено статически значимой разницы лабораторных показателей, в том числе и иммунологических, кроме более выраженного уменьшения протеинурии в контрольной группе. При этом в группе ритуксимаба произошло более значительное снижение активности заболевания без увеличения длительности и дозировки системной гормональной терапии.

Таким образом, ритуксимаб не позволил достичь более высоких результатов в лечении системной красной волчанки, однако, данная терапия использовалась у детей с изначально более тяжелым поражением органов и систем и привела к похожим исходам стандартной терапии у детей с более низкой активностью заболевания. Вышеизложенное позволяет судить о том, что ритуксимаб показывает свою эффективность при более тяжелом течении заболевания и позволяет сократить длительность и дозу кортикостероидной терапии.

Таблица 4 - Динамика изменения основных показателей шкалы SELENA-SLEDAI и протеинурии у наблюдаемых пациентов.

Параметры	Ритуксимаб (n=19)	Стандартная терапия (n=60)	p
Снижение титра антител к ДНК от старта терапии, %, Me (25%; 75%)	93,7 (93,1; 95,0)	83,7 (63,2; 96,4)	0,290
Снижение значений шкалы SLEDAI от старта терапии, баллы, Me (25%; 75%)	19 (17; 23)	10 (5,0; 15,5)	0,001
Снижение дозы ГКС от старта терапии, %, Me (25%; 75%)	88 (85; 90)	83,3 (66,7; 94,6)	0,525
Снижение суточной протеинурии от старта терапии, г/24 ч., Me (25%; 75%)	0,83 (0,27; 1,24)	0,1 (0; 0,34)	0,031

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что многие дети с СКВ в Российской Федерации получают избыточную, необоснованную глюкокортикостероидную и цитотоксическую терапию: 70% длительно получают терапию системными глюкокортикостероидами, при этом длительность приема глюкокортикостероидов в 4 раза превышает рекомендуемую. Показано, что среди возможных факторов, которые могли бы объяснить длительность приема, ни один не является статистически значимым. Установлено, что назначение циклофосфамида в 10% случаев является необоснованным, а каждый третий пациент получает его больше рекомендованного срока в 6 месяцев.

2. У больных с СКВ на момент инициации терапии ритуксимабом установлена высокая активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI с выраженной иммунологической активностью. У большей части этих пациентов имеется поражение ЦНС (54%), у 40% - поражение почек; все пациенты получают высокую дозу кортикостероидов - 1 мг/кг/сут. В ходе терапии отмечено снижение индекса активности SELENA-SLEDAI до низкого, отмечена нормализация иммунологической активности, снижение дозы глюкокортикостероидов до нетоксической.

3. Показана высокая эффективность многолетней терапии системной красной волчанки у детей с применением деплеции В-лимфоцитов. Доказано, что применение ритуксимаба каждые 6-12 месяцев позволяет отказаться от цитотоксических препаратов без ущерба эффективности и безопасности, позволяя таким образом уменьшить токсичность базисной терапии. Программная терапия ритуксимабом позволяет достичь безглюкокортикостероидную ремиссию у 25% пациентов, низкую степень активности заболевания - у 75% пациентов.

4. Установлено, что у пациентов с волчаночным нефритом терапия ритуксимабом позволяет улучшить показатели почечной функции, уменьшить степень протеинурии.

5. Показано, что назначение ритуксимаба в ранние сроки заболевания по сравнению с поздним его назначением позволяет ускорить ремиссию СКВ, интенсифицировать темпы снижения глюкокортикостероидов, существенно снизить глюкокортикостероидную нагрузку, сократить время достижения минимальной поддерживающей дозы глюкокортикостероидов на 1 год.

6. Доказано, что основными преимуществами применения генно-инженерной биологической терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартными схемами являются стероид-сберегающий эффект, более интенсивное снижение активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI при идентичном профиле безопасности.

7. Разработан алгоритм персонифицированной терапии, включающий ранее назначение ритуксимаба у пациентов с высокой активностью заболевания, наличием глюкокортикостероидной зависимости, высоким индексом глюкокортикостероидной токсичности, невозможностью достижения поддерживающей дозы глюкокортикостероидов в течение первых трех месяцев терапии

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с системной красной волчанкой необходим регулярный мониторинг активности заболевания, включающий оценку активности по шкале SELENA-SLEDAI, иммунологической активности (уровень антител к

двуспиральной ДНК, С3, С4 фракции комплемента), оценка индекса повреждения, мониторинг гликемии, артериальной гипертензии, липидного профиля, индекса массы тела, оценки почечной функции, состояния ЦНС, оценка индекса токсичности глюкокортикостероидов, нежелательных явлений проводимой терапии.

2. Необходимо выделение пациентов с высокой активностью заболевания, развивающих выраженное органное повреждение, имеющих высокий риск развития глюкокортикостероидной токсичности для раннего применения анти-В-клеточной терапии.

3. Рекомендована программная персонализированная терапия ритуксимабом с индивидуальным подбором режима дозирования каждые 6-12 месяцев в зависимости от клинической картины, активности заболевания, степени деплеции В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов класса IgG, профиля безопасности с целью отказа от небиологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов для удержания длительной ремиссии заболевания с минимальными токсическими явлениями.

4. У пациентов с исходно невысокой активностью заболевания показано применение анти В-клеточной терапии при развитии глюкокортикостероидной токсичности, развитии нежелательных явлений терапии небиологическими противоревматическими препаратами, невозможности достижения целевых доз глюкокортикостероидных препаратов в декретированные сроки.

5. Необходимо проведение сопутствующей терапии ко-тримоксазолом у пациентов, получающих терапию ритуксимабом, динамический контроль уровня В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулина класса IgG. Показано проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с низкими значениями или при развитии инфекционных событий, требующих применения парентеральной антибактериальной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Raupov, R. IFN-I Score and Rare Genetic Variants in Children with Systemic Lupus Erythematosus / R. Raupov, E. Suspitsin, E. Kalashnikova // **Biomedicines**. - 2024. - V. 12 - article 1244 (**Scopus, Q1**).

2. Калашникова, Э.М. Сравнительный анализ раннего и позднего назначения биоаналога ритуксимаба BCD020 при системной красной волчанке у детей: результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования / Э.М. Калашникова, Е.А. Исупова, Е.В. Гайдар [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2024. – Т. 103. – С. 48-55 (**ВАК, Scopus**)

3. Kalashnikova E. BCD020 rituximab bioanalog compared to standard treatment in juvenile systemic lupus erythematosus: The data of 12 months case-control

study / Kalashnikova E., Isupova E., Gaidar E. [et al.] // **World Journal of clinical pediatrics**. 2024. V. 9. № 13 (1). Article 89049. (**Scopus, Q3**)

4. Калашникова Э.М. Применение биологической терапии у пациентов с системной красной волчанкой / Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Масалова В.В. [и др.] // **Лечение и профилактика**. 2023. Т. 13. № 2. С. 12-17. (**БАК**)

5. Калашникова Э.М. Изучение исходов терапии системной красной волчанки с применением биоаналога ритуксимаба BCD020 по сравнению со стандартной небιологической терапией: результаты ретроспективного когортного исследования / Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Масалова В.В. [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2023. Т. 102. № 5. С. 59-68. (**БАК, Scopus**)

6. Kalashnikova E. Are there any differences in the outcomes of treatment of a 12-month course of rituximab BCD020 biosimilar in systemic lupus erythematosus in children with early and late administration of the drug / Kalashnikova E., Raupov R., Lubimova N. [et al.] // **Rheumatology**. 2023. V. 62. Supplement 3. Article: OA03.

7. Kostik M. Rituximab Biosimilar BCD020 Shows Superior Efficacy above Conventional Non-Bιologics Treatment in Pediatric Lupus Nephritis: The Data of Retrospective Cohort Study. Kostik M., Kalashnikova E., Rinat R. [et al.]// **Biomedicines**. 2023. V. 11. Supplement 5. Article 1503. (**Scopus, Q1**)

8. Калашникова Э.М. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двуцентрового когортного исследования / Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Любимова Н.А. [и др.]// **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. 2023. Т. 68. № 1. С. 74-84. (**БАК, Scopus**)

9. Kostik M. Rituximab shows superior efficacy above conventional non-bιologics treatment in pediatric lupus nephritis: the preliminary data of retrospective cohort study / Kostik M., Kalashnikova E., Raupov R., Lubimova N. [et al.] // **International Journal of Rheumatic Diseases**. 2023. V. 26. Supplement 1. P. 39-40.

10. Kalashnikova E. Safety and efficacy of rituximab in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary data of retrospective cohort study / Kalashnikova E., Raupov R., Lybimova N. [et al.] // **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2022. Т. 81. № 1. С. 997

11. Kalashnikova E. Safety and efficacy of rituximab in pediatric lupus nephritis: retrospective cohort data of 25 patients // Kalashnikova E., R. Raupov, Lubimova N. [et al.] // **Pediatric Rheumatology**. 2022. V. 20. Supplement 2. P. 298

12. Раупов Р.К. Анализ активности сигнального пути интерферона I у детей с системной красной волчанкой: результаты пилотного проспективного исследования / Раупов Р.К., Суспицын Е.Н., Калашникова Э.М. [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2021. Т. 100. № 3. С. 77-88. (**БАК, Scopus**)