

# Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике

Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Меснянкина А.А.<sup>1</sup>,  
Решетняк Т.М.<sup>1</sup>, Лопатина Н.Е.<sup>1</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Елена Александровна Асеева;  
eaaseeva@mail.ru

**Contact:** Elena Aseeva;  
eaaseeva@mail.ru

Поступила 26.11.15

Терапия системной красной волчанки (СКВ) остается трудной задачей. Длительное применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшает жизненный прогноз, но в то же время способствует развитию необратимых органных повреждений. Важной задачей для практической ревматологии является оценка эффективности белимумаба (БЛМ) — генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), блокирующего В-лимфоцит-стимулирующий фактор (BlyS), зарегистрированного для лечения активной СКВ. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения БЛМ у больных СКВ с высокой и средней степенью активности.

**Материал и методы.** В исследование включено 16 больных СКВ с активностью по SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов, позитивных по антиядерному фактору (100%), с низким уровнем комплемента и высоким уровнем антител к нативной ДНК (81%). БЛМ применялся в виде ежемесячных внутривенных инфузий в дозе 10 мг/кг массы тела. Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась ежемесячно и через год от начала терапии, определялись активность СКВ по SLEDAI-2K, общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), динамика уровня антител к ДНК, содержание комплемента, доза ГК, индекс повреждения и нежелательные реакции.

**Результаты и обсуждение.** Через год после начала лечения выяснилось, что терапия БЛМ оказалась эффективной в 62% случаев. Активность СКВ по SLEDAI-2K в целом по группе достоверно снизилась через 1 мес от начала лечения с  $9,31 \pm 3,21$  до  $6,25 \pm 2,80$  балла ( $p < 0,04$ ). Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ за 1 мес достоверно снизилась — с  $19,25 \pm 6,60$  до  $13,68 \pm 3,97$  мм ( $p < 0,01$ ) — и достигла минимума ( $8,28 \pm 6,87$  мм) к 10-му месяцу терапии. Достоверное снижение уровня антител к ДНК и повышение уровня С4-компонента комплемента отмечалось соответственно с 5-го и 3-го месяца лечения. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии БЛМ, наблюдалось развитие ремиссии к 12-му месяцу. Достоверное снижение дозы ГК наблюдалось с 6-го месяца терапии. Нежелательные реакции были редкими. БЛМ был отменен в 4 случаях из-за недостаточной эффективности.

**Заключение.** 12-месячная терапия БЛМ эффективна у больных СКВ с высокой и средней активностью по SLEDAI-2K и с высокой иммунологической активностью. Применение БЛМ при СКВ способствует снижению дозы ГК и не приводит к развитию серьезных нежелательных реакций.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; белимумаб; эффективность; безопасность.

**Для ссылки:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-37.

## RESULTS OF AN OBSERVATIONAL PROSPECTIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BELIMUMAB (BENLYSTA®) IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN REAL CLINICAL PRACTICE Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Soloviev S.K.<sup>1</sup>, Mesnyankina A.A.<sup>1</sup>, Reshetnyak T.M.<sup>1</sup>, Lopatina N.E.<sup>1</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

Therapy for systemic lupus erythematosus (SLE) remains challenging. The long-term use of glucocorticoids (GC) and cytostatics considerably improves life expectancy, but at the same time favors the development of irreversible organ damages. To evaluate the efficacy of belimumab (BLM), a biological agent, that blocks B-lymphocyte-stimulating factor registered for the treatment of active SLE, is an important task of the practice of rheumatology.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of BLM in patients with high and moderate SLE activity.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 16 patients with a Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K) score of 6 to 19, who were positive for antinuclear factor (100%) and had low complement levels and high anti-native DNA antibodies (81%). BLM was used as monthly intravenous infusions at a dose of 10 mg/kg. The efficiency and safety of the therapy were evaluated monthly and 1 year after the initiation of treatment with BLM; SLE activity was estimated using SLEDAI-2K; a physician's global assessment of disease activity on a visual analogue scale (VAS); anti-DNA antibody level changes, complement levels, a GC dose, damage index, and adverse events were determined.

**Results and discussion.** BLM therapy proved to be effective in 62% of cases at 1 year after therapy initiation. At 1 month, SLE activity significantly decreased with SLEDAI-2K score diminishment from  $9.31 \pm 3.21$  to  $6.25 \pm 2.80$  in the entire group ( $p < 0.04$ ). Over a month, the physician's global assessment of disease activity significantly reduced from  $19.25 \pm 6.60$  to  $13.68 \pm 3.97$  mm ( $p < 0.01$ ) and reached minimum ( $8.28 \pm 6.87$  mm) by 10 months of therapy. There was a significant decrease in anti-DNA antibodies and an increase in complement C4 level at 5 and 3 months of therapy, respectively. Six of the 10 patients who had received a complete cycle of BLM therapy achieved remission at 12 months. The dose of GC was significantly reduced at 6 months of therapy. Adverse events were rare. BLM was discontinued because of its inadequate efficacy in 4 patients.

**Conclusion.** Twelve-month therapy with BLM is effective in patients with high and moderate SLE activity according to SLEDAI-2K and with high immunological activity. The use of BLM in SLE contributes to a GC dose reduction and fails to cause serious adverse events.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; belimumab; efficacy; safety.

**For reference:** Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):31-37 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-31-37>

Системная красная волчанка (СКВ) – потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. За последние десятилетия благодаря рациональному применению глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков в лечении СКВ достигнут большой прогресс, 10-летняя выживаемость превышает 90%. В то же время у значительной части пациентов, несмотря на проводимое лечение, наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение, прогрессирование заболевания с развитием необратимых органных повреждений [3–5]. Исследование иммунопатогенеза продемонстрировало ключевое значение В-лимфоцитов в развитии СКВ и способствовало созданию «таргетных» моноклональных антител, блокирующих функцию и стимулирующих апоптоз некоторых субпопуляций В-лимфоцитов [6]. Первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2011 г. для лечения СКВ, стал белимуаб (БЛМ; Belimumab, Бенлиста®, GlaxoSmithKline) [7]. Он представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS), который является важнейшим цитокиновым компонентом регуляторной функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. БЛМ предотвращает взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител [6, 7]. Официальными показаниями для назначения БЛМ являются средняя/высокая активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, высокая иммунологическая активность. Результаты рандомизируемых контролируемых испытаний (РКИ) и открытых исследований по изучению эффективности БЛМ свидетельствуют о возможности снижения дозы ГК, уменьшении частоты серьезных обострений и улучшении качества жизни больных СКВ [8, 9]. БЛМ согласно инструкции назначается в виде ежемесячных инфузий из расчета 10 мг/кг массы тела.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность БЛМ (Бенлисты®) в дозе 10 мг/кг массы тела у пациентов с СКВ со средней и высокой активностью и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.

**Задачи:** 1) изучить динамику показателей клинической и иммунологической активности СКВ на фоне лечения БЛМ; 2) изучить частоту обострений СКВ при использовании БЛМ у пациентов с исходно высокой и средней степенью активности заболевания; 3) оценить влияние терапии БЛМ на прогрессирование поражения органов и систем у пациентов с СКВ; 4) оценить стероидосберегающий эффект БЛМ.

## Материал и методы

**Дизайн.** В исследование включались пациенты с СКВ, соответствующие критериям SLICC 2012 г., подписавшие информированное согласие. Критериями включения были: возраст  $\geq 18$  лет; активность СКВ средней и высокой степени по SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов; наличие антител к ДНК  $\geq 40$  Ед/мл, определявшихся методом Elisa, или антинуклеарного фактора (АНФ) Нер2  $\geq 1:160$  h.p либо снижение уровня одного или нескольких компонентов компонента (С3, С4, СН50); стабильная доза сопутствующей терапии (ГК и цитостатики и/или аминохинолиновых препаратов) в течение  $\geq 60$  дней до включения в исследование.

В исследование не включались пациенты с активным волчаночным нефритом, тяжелым поражением центральной нервной системы (судороги, психоз, кома, поперечный миелит), гематологическим кризом, с выраженной сопутствующей патологией, инфекционными заболеваниями, непереносимостью ГИБП в анамнезе; беременные женщины. Пациентов, прошедших скрининг и отвечающих критериям отбора, госпитализировали в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для обследования и получения первых трех инфузий БЛМ. Последующие инфузии проводились в амбулаторном режиме 1 раз в 28 дней. Длительность лечения составила 48 нед (12 мес). БЛМ вводился внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 1 ч согласно инструкции фирмы-производителя на 0, 14, 28-й день и в дальнейшем каждые 4 нед.

Клиническое исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №6 заседания комитета по этике от 14.03.2013 г.), а также ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Оценка эффективности и безопасности.** Мониторинг осуществлялся ежемесячно. Во время каждого визита к врачу проводилась общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; от 0 до 30 мм, где 0 – нет активности заболевания, 30 – максимально возможная активность); оценивалась активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, 1–5 – низкая, 6–10 – средняя, 11–19 – высокая и  $>20$  – очень высокая активность). Увеличение значения SLEDAI между двумя визитами на 3–10 баллов интерпретировалось как умеренное обострение, более чем на 10–12 баллов – как выраженное обострение СКВ. Исходно, а также через 6 и 12 мес оценивался индекс повреждения (ИП) SLICC. Во время каждого визита проводили забор крови для проведения иммунологического, биохимического и общего исследования, тест Кумбса, забор мочи; регистрировали прием препаратов и нежелательные реакции.

**Статистическая обработка данных.** Данные интегрировали в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону проводили по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определялись среднее

(M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, — медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовались t-критерий Стьюдента и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Различия по частоте качественных признаков оценивались с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Различия определялись как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Исходные характеристики.** В исследование включено 16 пациентов с СКВ (14 женщин и 2 мужчин), молодого возраста (в среднем  $33,3 \pm 7,5$  года), со средней длительностью

Таблица 1 Характеристика больных

| Показатель  | Значение         |
|---|------------------|
| Пол, женщины/мужчины, n   | 14/2             |
| Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$                             | $33,3 \pm 7,5$   |
| Длительность заболевания, мес, $M \pm \sigma$                     | $70,9 \pm 41,7$  |
| Индекс SLEDAI-2K, баллы, $M \pm \sigma$                           | $9,3 \pm 3,2$    |
| Количество обострений за период болезни, $M \pm \sigma$           | $5,0 \pm 4,0$    |
| Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$ | $19,25 \pm 6,60$ |
| Головная боль, n  | 1                |
| Артрит, n   | 6                |
| Протеинурия 0,26 г/л, n   | 1                |
| Кожные высыпания, n   | 16               |
| Алопеция, n   | 5                |
| Язвы слизистых оболочек, n  | 9                |
| Плеврит (адгезивный по данным КТ), n                              | 2                |
| Лихорадка, n  | 2                |
| Лейкопения, n   | 1                |
| Лимфопения, n   | 2                |
| Иммунологическая активность:                                      |                  |
| АНФ+, n   | 16               |
| антитела к ДНК от 55,4 до 300 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл), n         | 13               |
| С3 < 0,9 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), n                               | 13               |
| С4 < 0,1 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), n                               | 7                |
| анти Ro/SS-A до 200 Ед/мл, n                                      | 3                |
| Изолированный положительный тест Кумбса, n                        | 1                |
| ИП, баллы > 0   | 9                |
| 1   | 5                |
| 2   | 1                |
| 3   | 2                |
| 4   | 1                |

Примечание. КТ – компьютерная томография.

Таблица 2 Терапия до назначения БЛМ

| Препараты             | В анамнезе, n | На момент включения, n |
|-----------------------|---------------|------------------------|
| Метипред              | 16            | 16                     |
| Азатиоприн            | 6             | 4                      |
| Лефлуномид            | 0             | 1                      |
| Мофетила микрофенолат | 5             | 1                      |
| Циклоспорин А         | 1             | 0                      |
| Циклофосфан           | 9             | 0                      |
| Плаквенил             | 16            | 16                     |
| Плазмаферез           | 5             | 0                      |
| Ритуксимаб            | 5             | 0                      |

заболевания  $70,9 \pm 41,7$  мес (табл. 1). На момент начала наблюдения у 10 пациентов наблюдалась средняя степень активности заболевания, у 6 – высокая, среднее значение индекса SLEDAI-2K составило  $9,3 \pm 3,2$  балла. Все пациенты имели рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, среднее число обострений за период болезни составило  $5,0 \pm 4,0$ . Среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи (n=16) и слизистых оболочек (n=9), преимущественно очаговая алопеция наблюдалась у 4 и диффузная – у одного больного. У 6 пациентов выявлялся полиартрит на момент начала наблюдения, у остальных поражение суставов имелось в анамнезе. Достаточно редкими были такие проявления СКВ, как лихорадка до  $38^\circ\text{C}$  (n=1), головная боль (n=1), лейкопения до  $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (n=1), поражение почек в виде персистирующей протеинурии до 0,26 г/сут и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 38,8 мл/мин (n=1). В двух случаях при КТ выявлен односторонний адгезивный плеврит. Иммунологическая активность наблюдалась у всех включенных пациентов. АНФ и гипокплементемия выявлялись в 100% случаев, антитела к ДНК в титрах от от 55,4 до 300 Ед/мл (при норме 0–20 Ед/мл) обнаружены у 13 из 16 пациентов (81%). Содержание С3-компонента комплемента было снижено до уровня < 0,9 г/л (при норме 0,9–1,8 г/л) у 13, С4 до уровня < 0,1 г/л (при норме 0,1–0,4 г/л) – у 7 больных. У трех пациентов выявлялся высокий титр антител к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) до 200 Ед/мл, в одном случае – изолированный положительный тест Кумбса. У двух пациенток диагностировано поражение кожи по типу подострой кожной волчанки с классическими кольцевидными эритематозными высыпаниями, высокими титрами АНФ, антител к ДНК и анти-Ro/SS-A. В одном случае эти проявления СКВ сочетались с полиартритом, в другом – с диффузной алопецией.

Необратимые органные повреждения выявлены у 9 больных: у 5 – катаракта, у 2 – изменения сетчатки, у 5 – асептические некрозы крупных суставов, у 1 – сахарный диабет, у 1 – остеопороз с переломами. У четырех пациентов было сочетание нескольких необратимых органных повреждений.

В анамнезе (табл. 2) все пациенты получали пероральные ГК и гидроксихлорохин, внутривенно вводился 6-метилпреднизолон, назначались цитостатики (циклофосфан, мофетила микрофенолат, циклоспорин А и азатиоприн); 5 пациентам проводилась терапия ритуксимабом и 5 – плазмаферез.

При назначении БЛМ пациенты оставались на терапии пероральными ГК в средней дозе  $14,5 \pm 4,4$  мг/сут в пересчете на преднизолон и гидроксихлорохином 200–400 мг/сут; трое получали дополнительно азатиоприн 100–150 мг/сут, один – мофетила микрофенолат 1000 мг/сут.

**Влияние на активность заболевания.** Активность заболевания по SLEDAI-2K в целом по группе достоверно снизилась (рис. 1) уже через месяц от начала лечения – с  $9,31 \pm 3,21$  до  $6,25 \pm 2,80$  ( $p < 0,04$ ). В течение последующих 8 мес индекс практически не менялся и оставался на уровне средней степени активности заболевания, лишь после 10-го месяца лечения среднее значение SLEDAI-2K соответствовало низкой активности СКВ ( $5,14 \pm 4,45$ ). У шестерых пациентов наблюдалось снижение индекса SLEDAI-2K до 4 баллов ко 2–4-му месяцам лечения и в дальнейшем сохранялась лишь иммунологическая активность без клинических проявлений СКВ. Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ за первый месяц достоверно снизилась –

с  $19,25 \pm 6,60$  до  $13,68 \pm 3,97$  мм ( $p < 0,01$ ) — и достигла минимума ( $8,28 \pm 6,87$  мм) к 10-му месяцу терапии.

Не наблюдалось нарастания ИП в целом по группе за 12 мес лечения. У одной пациентки отмечено увеличение ИП на 1 балл за счет сформировавшегося порока сердца (недостаточность митрального клапана 3-й степени). При включении пациентки в исследование патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось (данные эхокардиографии). Через 5 мес терапии возникло выраженное обострение СКВ с формированием недостаточности митрального клапана 3-й степени, с появлением протеинурии до 0,2 г/л, эритроцитурии. Состояние расценено как эндокардит Либмана—Сакса, начальное поражение почек. Проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг, циклофосфаном 1000 мг, добавлен азатиоприн 150 мг/сут, продолжена терапия БЛМ 520,0 мг ежемесячно с последующим хорошим эффектом.

**Динамика иммунологической активности.** Более рефрактерными к терапии, чем клинические проявления, были иммунологические показатели активности СКВ, которые представлены на рис. 2 и 3. В целом по группе (см. рис. 2) достоверное снижение уровня антител к ДНК отмечалось лишь с 5-го месяца лечения ( $p < 0,04$ ). Хотя он снизился практически в 2,5 раза к 6-му месяцу и в 5 раз к 12-месяцу, в среднем по группе он оставался практически в два раза выше нормы. Мы оценили динамику компонентов комплемента (см. рис. 3) в группах пациентов с изначально сниженным содержанием С3  $< 0,9$  г/л ( $n=13$ ) и С4  $< 0,1$  г/л ( $n=7$ ). В целом по группе достоверного увеличения уровня С3-компонента комплемента не наблюдалось в течение всего периода наблюдения. Однако к 12-му месяцу лечения у двух из 13 пациентов он нормализовался. Уровень С4-компонента комплемента достоверно увеличивался начиная с 3-го месяца терапии и достиг нормы в среднем по группе к 6-му месяцу лечения ( $0,1 \pm 0,06$  г/л).

**Анализ исходов 12-месячной терапии.** Десять из 16 больных закончили 12-месячное лечение БЛМ (табл. 3). У шести из них через 12 мес наблюдалась клиническая ремиссия заболевания с сохранением незначительной иммунологической активности (повышение уровня антител к ДНК и/или снижение концентрации С4-компонента комплемента). У четверых сохраняется незначительная активность заболевания за счет полиартралгий, незначительных кожных высыпаний на лице, иммунологической активности. У пациента с изначальной лейкопенией до  $2,2 \cdot 10^9$ /л число лейкоцитов на фоне проводимого лечения нормализовалось начиная с 5-го месяца терапии и оставалось в пределах нормы (около  $4,4 \cdot 10^9$ /л) в течение последующего периода. У пациентки с персистирующей протеинурией и сниженной СКФ суточная протеинурия не менялась в течение 10 мес терапии, оставаясь в пределах 0,2–0,3 г/л. За период наблюдения в моче не появлялся активный мочевой осадок. Наблюдалось повышение СКФ начиная с 3-го месяца терапии до 85 мл/мин, в дальнейшем она оставалась на уровне 120–109 мл/мин.

Все пациенты продолжают принимать ГК в дозе 5–15 мг/сут, плаквенил 200–400 мг/сут, один — мофетила микофенолат 1000 мг/сут, двое — азатиоприн 100 мг/сут, один — лефлуномид 20 мг/сут.

Средняя доза ГК во всей группе достоверно снижалась начиная с 6-го месяца (с  $14,5 \pm 4,4$  до  $12,6 \pm 3,6$  мг/сут;  $p < 0,03$ ) и достигла  $8,6 \pm 2,3$  мг/сут после года лечения. У 6 пациентов удалось снизить на 50% дозу ГК к 12-му месяцу лечения БЛМ.

В течение 12-месячного наблюдения у 5 пациентов отмечались умеренные обострения СКВ с повышением SLEDAI-2K на 3–10 баллов, появлением артрита, кожных высыпаний, снижением числа лейкоцитов до  $3,0 \cdot 10^9$ /л (в одном случае), повышением температуры до субфебрильных значений (в одном случае). Трех из пяти пациентов для купирования обострения проводилось внутривенное введение 6-метилпреднизолона перед инфузией БЛМ, одной — был дополнительно назначен азатиоприн в дозе 100 мг/сут, другой — лефлуномид 20 мг/сут. У одной паци-

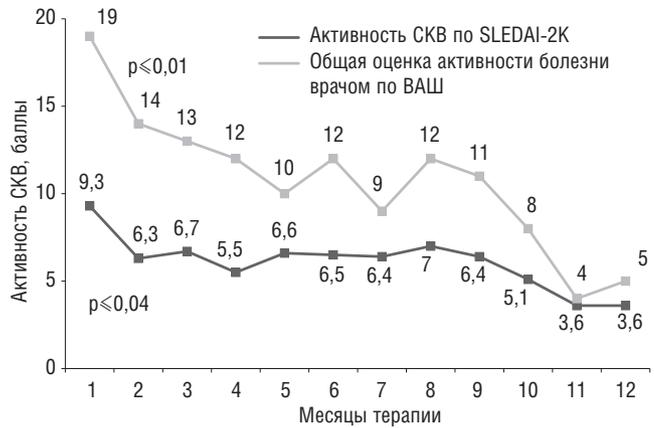


Рис. 1. Динамика активности СКВ

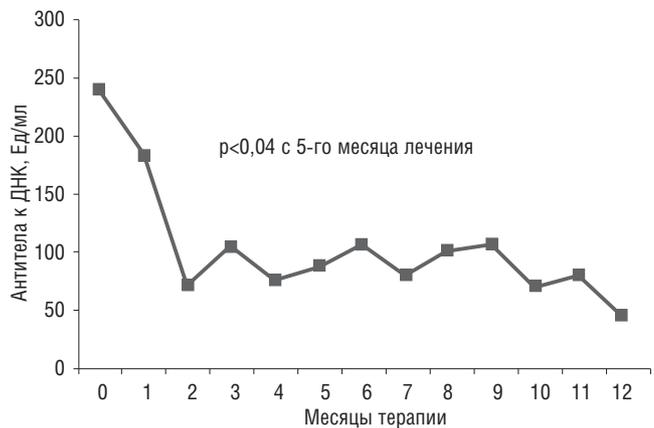


Рис. 2. Динамика уровня антител к ДНК, определенного методом Elisa (норма 20 Ед/мл)

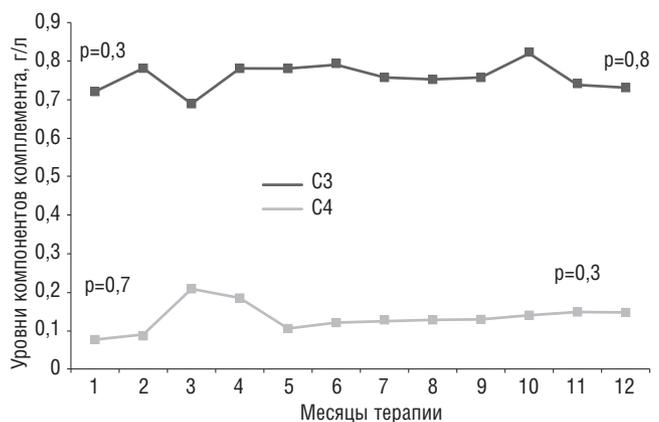


Рис. 3. Динамика уровней С3- и С4-компонентов комплемента на фоне терапии БЛМ

ентки наблюдалось одно умеренное обострение за период наблюдения, у четверых — два раза за год, начиная с 3–4-го месяца терапии.

Причинами раннего прекращения участия в исследовании были: летальный исход у одного пациента, отказ от участия у другого, обострение заболевания (потеря эффективности) — у двух и отсутствие эффекта (первичная неэффективность) лечения — у двух пациентов. Препарат был отменен на 4-м месяце терапии у двух пациенток с СКВ с наличием поражения кожи по типу подострой кожной волчанки, высоким уровнем анти-Ro/SS-A и низким уровнем антител к ДНК в связи с сохраняющимися выраженными кожными высыпаниями, появлением новых очагов поражения и в одном случае сохраняющейся диффузной алопецией. В двух случаях терапия БЛМ была прекращена из-за выраженного обострения СКВ (увеличение SLEDAI-2K на 10–11 баллов между визитами). У одной из этих больных БЛМ был отменен на 8-м месяце терапии в связи с возобновлением лихорадки, снижением массы тела, рецидивом полиартрита, нарастанием Кумбс-положительной анемии (до 60 г/л), иммунологической активностью.

Таблица 3 Исходы терапии БЛМ через 12 мес лечения

| Исход терапии                                      | Число пациентов |
|--|-----------------|
| Прекращена терапия БЛМ:                            | 6               |
| летальный исход                                    | 1               |
| первичная неэффективность                          | 2               |
| вторичная неэффективность                          | 2               |
| отказ от лечения                                   | 1               |
| Проведен 12-месячный курс терапии                  | 10              |
| Клиническая ремиссия                               | 6               |
| Низкая активность заболевания                      | 4               |
| Снижение дозы ГК на 50%                            | 6               |
| Увеличение дозы ГК на 25%                          | 1               |
| Внутривенное введение 6-метилпреднизолона 500,0 мг | 5               |
| Добавление к терапии цитостатиков                  | 3               |

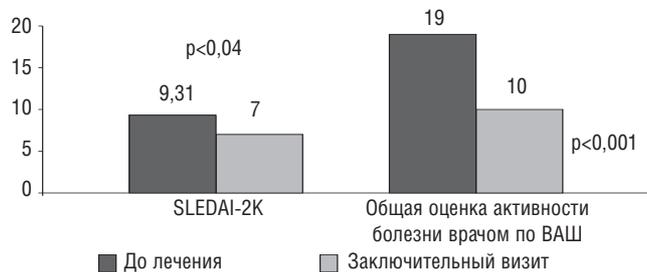


Рис. 4. Сравнительная характеристика активности СКВ до назначения БЛМ и во время последнего визита (Т-критерий)

Таблица 4 Нежелательные реакции на фоне лечения БЛМ

| Нежелательная реакция  | Число случаев |
|--|---------------|
| Летальный исход (вторичный иммунодефицит, обусловленный высокой активностью заболевания) | 1             |
| Генитальный папилломатоз   | 1             |
| Геморрагическая сыпь (на фоне сопутствующей терапии варфарином)                          | 1             |
| Апатия, повышенная утомляемость  | 2             |
| Обострения СКВ   | 9             |
| Увеличение ИП SLICC на 1 балл  | 1             |

У второй пациентки лечение прекращено на 7-м месяце терапии в связи с рецидивом полиартрита, кожных высыпаний, язвочек на слизистой оболочке полости рта, повышением уровня антител к ДНК до 200 Ед/мл (при нормальных значениях на момент включения в исследование). При этом как в первом, так и во втором случае на 3, 4 и 5-м месяцах терапии отмечалась положительная динамика клинических проявлений волчанки, однако начиная с 6-го месяца постепенно развернулось выраженное обострение СКВ, которое не купировалось внутривенным введением 6-метилпреднизолона 500,0 мг в качестве премедикации к инфузии БЛМ во время последних двух визитов. Интересен факт, что у первой пациентки до назначения БЛМ наблюдались частые мигреноподобные головные боли, которые полностью купировались во время исследования и не беспокоят пациентку до настоящего времени (12 мес после окончания исследования). Вторая пациентка при включении имела высокий уровень АНФ и анти-Ro/SS-A при отсутствии антител к ДНК, однако на фоне введения БЛМ с 6-го месяца терапии уровень антител к ДНК у нее повысился до 200 Ед/мл.

Одна пациентка, жительница Ставрополя, не смогла приехать на регулярные инфузии БЛМ и отказалась участвовать в исследовании. Ей провели три инфузии БЛМ в течение месяца с положительным эффектом.

В целом по группе значение SLEDAI-2K, общей оценки активности болезни врачом по ВАШ и уровень антител к ДНК во время заключительного визита к врачу были достоверно ниже, чем при первом визите к врачу, что позволяет говорить о существенном снижении клинической и иммунологической активности заболевания (рис. 4).

**Нежелательные реакции** на фоне терапии БЛМ наблюдались у 4 пациентов (табл. 4). У одной из них на следующий день после первой инфузии препарата возникла отечность лица, затем появилась геморрагическая сыпь на руках и ногах. Состояние было расценено как аллергическая реакция, геморрагическая сыпь — как результат одновременного приема варфарина. После внутривенного введения 6-метилпреднизолона в дозе 250,0 мг данные явления были купированы и не повторялись после следующих инфузий БЛМ. Две пациентки отмечали апатию, повышенную утомляемость, плохое настроение с начала применения препарата. У одной больной на следующий день после каждой инфузии препарата начиналась диарея, которая купировалась в течение трех последующих дней. Еще у одной больной через 12 мес от начала лечения был выявлен генитальный папилломатоз. Ни в одном случае не наблюдалось учащения инфекционных заболеваний в течение года. Сезонная заболеваемость ОРВИ была не выше, чем в популяции.

Серьезной нежелательной реакцией стал летальный исход в одном случае на 2-м месяце лечения. Причиной смерти послужила острая пневмония на фоне высокой активности СКВ. Пациент — мужчина 29 лет, метис (отец — испанец, мать — русская), прибывший за месяц до госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой из Южной Америки (Эквадор). Был болен около 1,5 года, дебют заболевания — с полиартралгий, эритематозных высыпаний на коже и стоматита. Во время пребывания в Эквадоре вел кочевой образ жизни, много загорал, принимал обезболивающие препараты, применял местно мази, к врачам не обращался. В апреле 2013 г. при обследовании обнаружены эритематозные высыпания на лице,

груди, спине, поражение слизистых оболочек (хейлит, стоматит, энантема), диффузная алопеция, полиартрит, снижение числа лейкоцитов до  $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК  $>200$  Ед/мл, анти-Ro/SS-A  $>200$  Ед/мл, С3 — 0,71 Ед/мл, С4 — 0,08 Ед/мл, АНФ — 1/640), отмечались также субфебрильная лихорадка, снижение массы тела на 20%. Выставляется диагноз: СКВ подострого течения, активность — 3. Амбулаторно проводится пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг трижды, назначается метипред 12 мг/сут внутрь. На фоне лечения ГК купировался полиартрит, полностью исчезли высыпания на коже, регрессировала энантема, стали отращивать волосы. Сохранились полиартралгии, общая слабость, субфебрильная температура. В мае 2013 г. активность заболевания расценивается как умеренная (SLEDAI-2K — 6 баллов), внутривенно введен БЛМ 520 мг с премедикацией метипредом 500,0 мг. После выписки амбулаторно выполнены 4 инфузии БЛМ. На фоне лечения вновь рецидивируют полиартрит, высыпания, язвы слизистых оболочек, энантема неба, нарастают общая слабость, похудание, появляется фебрильная лихорадка. Доза метипреда увеличивается до 24 мг/сут, проводится пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 3000 мг и циклофосфаном 1000 мг, одновременно назначается антибактериальная терапия. Кожно-слизистый и суставной синдромы купируются, однако сохраняется гектическая лихорадка, нарастают похудание и общая слабость, боли в мышцах, появляется тромбоцитопения до  $69 \cdot 10^9/\text{л}$ . Были исключены туберкулез и сепсис, и пациент госпитализирован в Городскую клиническую больницу №4. За сутки у него развернулась картина острой плевропневмонии с летальным исходом, при патологоанатомическом исследовании — двусторонняя крупозная пневмония в стадии серого опеченения.

### Обсуждение

После проведения двух масштабных клинических исследований, продемонстрировавших клиническую эффективность БЛМ, препарат был официально одобрен для лечения СКВ [10, 11]. Последующий *post hoc* анализ подтвердил эффективность БЛМ при добавлении к стандартной терапии: у большинства больных наблюдались значительное снижение частоты обострений, уменьшение серологической активности и ежедневной дозы преднизолона. Были выявлены предикторы эффективности лечения — высокая активность СКВ, низкий уровень комплемента, высокий уровень антител к ДНК и сопутствующая терапия преднизолоном на момент включения в исследование [12]. Интересные данные продемонстрированы в работе M. Dooley и соавт. [13], в которой были проанализированы результаты применения БЛМ у 267 пациентов с волчаночным нефритом, включенных в III фазу РКИ. Оказалось, что комбинация БЛМ и микофенолата мофетила у больных с высокой иммунологической активностью способствует снижению протеинурии и нормализации иммунологических показателей к 52-й неделе от начала терапии. В последние 3 года появились первые сообщения о применении БЛМ в реальной клинической практике. Так, в работе С. Collins и соавт. [14] анализируются результаты 12-месячной терапии БЛМ у 384 пациентов с СКВ. Примечательно, что препарат в дозе 10 мг/кг назначался ревматологами частной практики больным СКВ с умеренной степенью активности, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и полиартритом в условиях поликлинического мониторин-

га, оценка эффективности проводилась через 6 и 12 мес от начала терапии или после ее отмены. Оказалось, что клинический эффект наблюдался у 48% пациентов через 6 мес и у 30% через 12 мес, у большинства (77%) больных удалось снизить дозу преднизолона, а в 9% случаев преднизолон был полностью отменен. К недостаткам исследования можно отнести наличие иммунологической активности лишь у половины больных, исключение из оценки пациентов, получавших препарат  $<6$  мес, и отсутствие информации о нежелательных реакциях. В других исследованиях эффективность инфузий БЛМ продемонстрирована у больных СКВ с преимущественным поражением суставов, кожи и слизистых оболочек [15–17]. Авторы отметили нарастание клинического эффекта после 6-го месяца терапии (в 48% случаев эффект был получен через 3 мес и в 58% — через 6 мес). В работе J. Yazdany и соавт. [15] небольшое снижение активности СКВ и уменьшение дозы ГК отмечено у 85% пациентов к 6-му месяцу лечения и у 65% — к 12-му. Следует отметить, что только у 33 из 68 больных (48%) высокая иммунологическая активность зарегистрирована до назначения БЛМ. Большое практическое значение имеют данные длительного применения БЛМ. При анализе 135 серопозитивных пациентов, продолжавших получать БЛМ в течение 7 лет, было установлено, что его применение способствовало значительному снижению активности, уменьшению частоты развития как легких, так и тяжелых обострений и снижению дозы ГК.

В Российской Федерации применению «таргетной» генно-инженерной терапии СКВ традиционно уделяется большое внимание; наш предыдущий опыт использования БЛМ свидетельствует о его эффективности у больных с высокой и средней активностью СКВ [18, 19].

В настоящем исследовании представлены результаты первого отечественного опыта применения БЛМ при СКВ в реальной клинической практике. Мы строго придерживались официальных показаний для назначения БЛМ: у всех больных были высокая или средняя активность болезни, частые обострения, поражение кожи наблюдалось у 100% пациентов, артрит и стоматит — у 37 и 56% соответственно, во всех случаях выявлялась высокая иммунологическая активность.

Через год от начала терапии не менее 12 инфузий БЛМ из расчета 10 мг/кг получили 10 из 16 больных. Шесть пациентов выбыли из исследования на более ранних сроках: двое — из-за первичной неэффективности, двое — из-за вторичной неэффективности, у одного был летальный исход (пневмония), и одна пациентка отказалась от лечения. У 6 из 10 пациентов, прошедших полный курс терапии, удалось достигнуть клинической ремиссии, а в 4 случаях отмечено значительное снижение активности.

Таким образом, клиническая эффективность через год от начала терапии подтверждена у 62% больных. Достижение клинического эффекта более чем у половины наших больных к 12-му месяцу соответствует данным других исследователей [15, 20]. У 9 из 10 больных, получавших БЛМ в течение года, одновременно со снижением клинической активности удалось существенно снизить дозу ГК (у 6 больных — на 50% от исходной). Снижение дозы ГК до минимальной является одной из важных целей назначения ГИБП при СКВ, так как длительное применение высоких и средних доз ГК достоверно увеличивает риск развития необратимых органных повреждений. В нашем исследовании применение БЛМ обеспечивало уменьшение иммуно-

логической активности с достоверным снижением уровня антител к ДНК и повышением содержания С3-компонента комплемента начиная с 3–5-го месяца терапии. При этом нежелательные реакции были редкими и их появление не препятствовало дальнейшей терапии. Лишь в одном случае мы наблюдали драматическое развитие болезни с летальным исходом в результате развития крупозной пневмонии, однако мы не можем подтвердить влияние терапии БЛМ на критическое течение заболевания в данном случае.

Таким образом, результаты 12-месячного применения БЛМ у 16 больных СКВ с высокой и средней активностью в целом соответствуют данным, представленным другими исследователями, и подтверждают необходимость длительного применения этого препарата с целью стойкого подавления активности и снижения дозы ГК.

### Выводы

1. БЛМ в дозе 10 мг/кг зарекомендовал себя как достаточно эффективный и безопасный препарат у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.

2. На фоне лечения БЛМ клиническая активность СКВ снижалась начиная с первого месяца терапии ( $p < 0,01$ ) и достигла минимума к 10-му месяцу. Иммунологическая активность снижалась начиная с 5-го месяца ле-

чения за счет снижения уровня антител к ДНК и увеличения концентрации С4-компонента комплемента. БЛМ не оказал влияния на уровень С3-компонента комплемента.

3. На фоне терапии БЛМ умеренные обострения СКВ наблюдались у 50% пациентов, у 37% — после 12 мес терапии отмечалась клиническая ремиссия заболевания.

4. БЛМ оказал стероидосберегающий эффект. У 6 пациентов удалось на 50% снизить дозу ГК к 12-му месяцу лечения БЛМ, в целом по группе отмечалось достоверное снижение дозы ГК, начиная с 6-го месяца терапии.

5. На фоне лечения БЛМ не отмечено нарастания повреждения внутренних органов.

6. БЛМ не эффективен при СКВ с наличием поражения кожи по типу подострой кожной волчанки, высоким уровнем анти-Ro/SS-A и низким уровнем антител к ДНК.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### ЛИТЕРАТУРА

- Merkel PA. Systemic lupus erythematosus. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J, editors. Cecil Essentials of Medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. P. 745-9.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
- Eder L, Urowitz MB, Gladman DD. Damage in lupus patients — what have we learned so far? *Lupus*. 2013;22:1225-31. doi: 10.1177/0961203313492872
- Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4021-8. doi: 10.1002/art.34672
- Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1065-70. doi: 10.1136/ard.61.12.1065
- Ding C, Foote S, Jones G. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. An update. *Biodrugs*. 2008;22(4):239-49. doi: 10.2165/00063030-200822040-00003
- Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
- Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3364-73. doi: 10.1002/art.34564
- Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41:300-9. doi: 10.3899/jrheum.121368
- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168-78. doi: 10.1002/art.24699
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-30. doi: 10.1002/art.30613
- Van Vollenhoven R, Petri M, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
- Dooley M, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment of renal outcome results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22:63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
- Collins C, Dallera M, McGuire A, et al. 12-month outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: the Observe study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):1740.
- Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guero J, et al. Post marketing experience with Belimumab in US Lupus Centres: data from the Lupus Clinical Trials Consortium, Inc. (LCTC) national patient registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):abstract 1605.
- Askanase A, Yazdany J, Molta S. Post-marketing experiences with Belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:507-17, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.007
- Hui-Yuen J, Taylor J, Li XO, et al. Favorable response to Belimumab in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S293.
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solov'yev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
- Andreoli L, Reggia R, Frassi M, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16:651-3.