

Белимумаб в лечении системной красной волчанки с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкория, А.Н. Шаповаленко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты:

Каледа Мария Игоревна,
kaleda-mi@yandex.ru
Contacts: Maria Kaleda,
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 26.03.2024
Принята: 05.07.2024

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) остается сложной задачей с учетом более агрессивного течения заболевания, требующего назначения различных схем терапии, включающих в основном комбинацию высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с иммуносупрессивными препаратами, что, с одной стороны, позволяет улучшить контроль над течением заболевания, а с другой стороны, приводит к нарастанию числа серьезных неблагоприятных реакций, связанных с терапией. Современные возможности лечения существенно улучшились с появлением первого и единственного зарегистрированного при юСКВ генно-инженерного биологического препарата — белимумаб (БЛМ).

Цель исследования — на основании открытого одноцентрового ретроспективного исследования провести оценку эффективности и безопасности применения белимумаб у детей с системной красной волчанкой с ювенильным началом.

Материал и методы. В исследование включены все пациенты, госпитализировавшиеся в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом СКВ, верифицированным в соответствии с критериями SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 г., получившие хотя бы 1 инфузию БЛМ. Эффективность терапии оценивалась среди пациентов, получавших БЛМ в течение 6 и более месяцев; безопасность — у всех получивших хотя бы 1 инфузию.

Результаты. В исследование включен 31 пациент (24 девочки и 7 мальчиков). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,6 [10,18; 13,50] года; медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии БЛМ — 2,15 [0,9; 4,4] года; медиана индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) на момент верификации диагноза — 12 [9; 17,5], на момент инициации терапии БЛМ — 8 [6; 12]. 35,5% пациентов имели высокую, 51,6% — среднюю, 12,9% — низкую активность заболевания. Медиана дозы пероральных ГК на момент начала терапии БЛМ составила 15 [10; 21,25] мг в сутки; 32,26% пациентов получали ГК в высокой, 54,84% — в средней, 12,9% — в низкой дозе. Повреждения органов на момент начала терапии имели 29% больных; медиана SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) составила 1 [1; 2]. После 6 мес. терапии медиана SELENA-SLEDAI составила 4 [2; 6], медиана дозы пероральных ГК — 10 [8,25; 17,50] мг/сут. У 15 пациентов зафиксировано снижение уровня антител к ДНК (анти-ДНК) до референсных значений (57,7% от тех, кто исходно имел повышенное содержание анти-ДНК), у 9 нормализовался уровень комплемента (50% от исходно имевших гипокомплементемию). После 12 мес. терапии медиана SLEDAI составила 4 [2; 4] ($p=0,034$), медиана дозы пероральных ГК — 5 [5; 8,125] мг/сут. ($p=0,012$). У 5 пациентов терапия завершена при продолжительности более 12 мес. в связи с развитием стойкой ремиссии заболевания ($n=1$) или вторичной неэффективности ($n=4$). Лечение БЛМ хорошо переносилось, за исключением трех случаев серьезных неблагоприятных реакций (9,7%), включая затяжной диарейный синдром (после 1-й инфузии), синдром Лайелла (после 2-й инфузии), инфузионную реакцию (при проведении 2-й инфузии). В период терапии не зафиксировано новых повреждений, у 2 пациентов наблюдалось снижение индекса SDI.

Заключение. Терапия БЛМ при юСКВ продемонстрировала высокую эффективность со снижением активности заболевания по SLEDAI, нормализацией уровня анти-ДНК и комплемента, возможностью значительного снижения дозы пероральных ГК, отсутствием прогрессирования индекса повреждения при хорошем профиле безопасности у подавляющего числа больных.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом, белимумаб, детский возраст
Для цитирования: Каледа МИ, Никишина ИП, Пачкория ТН, Шаповаленко АН. Белимумаб в лечении системной красной волчанки с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):385–393.

BELIMUMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH JUVENILE ONSET: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamari N. Pachkoria, Anna N. Shapovalenko

The treatment of systemic lupus erythematosus with juvenile onset (jSLE) remains a difficult task, taking into account the more aggressive course of the disease, requiring the appointment of various therapy regimens, including mainly a combination of high doses of glucocorticoids (GC) with immunosuppressive drugs, which on the one hand improves control by the course of the disease, but on the other hand leads to an increase in serious adverse effects from therapy. Modern therapy capabilities have improved significantly with the advent of the belimumab — first and alone registered biologics for children with SLE.

The aim of the study — based on an open single-center retrospective study, to analyze the efficacy and safety of belimumab in children with SLE.

Material and methods. The study included all patients with jSLE who were observed in the pediatric department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and received at least 1 infusion of belimumab. Diagnosis of SLE based on 2012 SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) criteria. The efficacy of therapy was evaluated among patients who received belimumab for 6 months or more, and safety in all who received at least 1 infusion.

Results. The study included 31 patients, 24 girls/7 boys. The median (Me) age at onset of the disease was 12.6 [10.18; 13.5] years, the Me duration of the disease at the time of initiation of belimumab therapy was 2.15 [0.9; 4.4] years. The Me activity on the SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) at the time of diagnosis verification was 12 [9; 17.5], at the time of start of belimumab – 8 [6; 12], 35.5% patients had severe activity, 51.6% – moderate, 12.9% – mild activity. The dose of GC per os at start of belimumab was 15 [10; 21.25] mg/day, 32.26% of patients received a high dose of GC, 54.84% – moderate dose, 12.9% – low dose. 9 patients had SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) ≥ 1 , Me – 1 [1; 2]. After 6 months of therapy, the Me of disease activity according to SLEDAI was 4 [2; 6], the dose of GC per os was reduced to 10 [8.25; 17.5] mg/day. In 15 patients, a decrease in antiDNA was recorded (57.7% of those who initially had elevated values of antiDNA), in 9 the level of complement was normalized (50% of those who initially had hypocomplementemia). After 12 months of therapy, the Me of SLEDAI was 4 [2; 4] ($p=0.034$), the dose of GC per os was 5 [5; 8.125] mg/day ($p=0.012$). 5 patients completed therapy within 12 months or more: 1 patient – remission, 4 patients – secondary inefficiency. Belimumab treatment was well tolerated, with the exception of three cases of serious adverse reactions (9.7%): prolonged diarrheal syndrome (after the 1st infusion), Lyell's syndrome (after the 2nd infusion), infusion reaction (during the 2nd infusion). During the therapy of belimumab, no new damage were recorded; in 2 patients there was a decrease in the SDI.

Conclusion. Belimumab therapy in patients with jSLE demonstrated high efficacy with a decrease in the activity of the disease according to SLEDAI, normalization of antiDNA and complement, the possibility of a significant reduction the dose of GC, the absence of progression of the SDI with a good safety profile in the vast majority of patients.

Key words: systemic lupus erythematosus with juvenile onset, belimumab, childhood

For citation: Kaleda MI, Nikishina IP, Pachkoria TN, Shapovalenko AN. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus with juvenile onset: Results of a single-center retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):385–393 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-385-393

Введение

Системная красная волчанка с ювенильным началом (юСКВ), составляющая, по разным оценкам, от 10 до 25% в структуре СКВ в целом [1, 2], как правило, характеризуется более неблагоприятным течением, чем СКВ с дебютом у взрослых, высокой частотой гемолитической анемии, поражения почек, центральной нервной системы [3–5]. Агрессивное течение заболевания за счет как общей активности процесса, так и непредсказуемости комбинации органных поражений на разных этапах заболевания, приводит к необходимости назначения различных схем терапии, включающих в подавляющем большинстве случаев комбинацию высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с иммуносупрессивными препаратами, что, с одной стороны, позволяет улучшить контроль над течением заболевания, а с другой стороны, приводит к нарастанию риска серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с терапией [5]. Прогноз при юСКВ, включая вероятность развития необратимых повреждений органов, качество жизни, связанное со здоровьем и долгосрочную выживаемость в целом, существенно хуже, чем у взрослых [1, 6]. При этом хорошо известно, что риск развития необратимых органных повреждений при юСКВ значительно снижается при достижении низкой активности заболевания или ремиссии [7], чему может способствовать современное лечение СКВ с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По данным многочисленных исследований, патогенез СКВ во многом связан с нарушением В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам, поэтому В-клетки являются важной «мишенью» для ГИБП, применяющихся в терапии этого заболевания [8, 9]. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в педиатрической ревматологии на протяжении уже длительного времени применяется препарат ритуксимаб, моноклональное химерное антитело к CD20-антигену, с высокой эффективностью и достаточной безопасностью [10, 11], что подтверждают и опубликованные результаты нашего исследования [12]. Наряду с деpleцией В-клеток, другим механизмом их подавления является блокада активности стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, B-lymphocyte stimulator) [5, 9]. Таким действием обладает белимумаб (БЛМ) – рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело, которое распознает и подавляет биологическую

активность BLyS. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый BLyS, что приводит к снятию блока на развитие апоптоза, подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [5, 9, 13]. В отличие от ритуксимаба, БЛМ в меньшей степени влияет на зрелые В-лимфоциты и подавляет иммунитет [14]. БЛМ был первым препаратом, специально созданным для лечения СКВ, более чем за 50 лет и получившим одобрение в 2011 г. сначала Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration), а затем и во многих странах, в том числе в Российской Федерации в 2012 г. у взрослых пациентов и в 2019 г. – у детей старше 5 лет [9]. Основанием для регистрации препарата при юСКВ стало исследование PLUTO (The Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy), в которое были включены 93 пациента с юСКВ. 53 из них получали БЛМ, 40 – плацебо [15]. В исследование не включались пациенты с люпус-нефритом и нейролюпусом. В 2021 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования применения БЛМ у взрослых и детей [16]. Согласно этим данным, эффективность и безопасность БЛМ у детей в исследовании PLUTO и у взрослых в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-NEA и EMBRACE были сопоставимы. В работе R. Dimelow и соавт. [17] возраст, пол, активность заболевания и сопутствующее лечение не влияли на экспозицию БЛМ у детей с учетом размера тела. Согласно этому исследованию, индивидуальные и усредненные фармакокинетические профили у детей были аналогичны известным профилям у взрослых, а фармакодинамика БЛМ в дозе 10 мг/кг у детей при внутривенном введении соответствовала аналогичным показателям у взрослых и не различалась у ответчиков и неответчиков на терапию, а также при хорошей переносимости терапии и наличии серьезных НР, что послужило дополнительным обоснованием для применения препарата у детей по той же схеме, что у взрослых, и в аналогичной дозе.

Помимо результатов исследования PLUTO, поиск доступных литературных источников выявил одно исследование, включавшее пациентов с ювенильным дебютом [18], и шесть оригинальных исследований эффективности и безопасности БЛМ в реальной клинической практике у детей [19–24] (табл. 1).

Таблица 1. Суммарные данные по клиническим исследованиям белимумаба при системной красной волчанке с ювенильным началом

Источники	Дизайн исследования	n	Возраст на момент назначения БЛМ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]/ М±6	Продолжительность исследования	Результат терапии
Brunner H.I. et al. [15]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	93 (53 – БЛМ, 40 – плацебо)	14 [12; 15]	52 нед.	SRI в группе БЛМ выше, чем в группе плацебо (соответственно 52,8% и 43,6%); улучшение PGA, снижение протеинурии в группе БЛМ по сравнению с группой плацебо
Hui-Yuen J.S. et al. [18]	Ретроспективное наблюдательное	195 (39 – с юСКВ)	27±7 (4 – младше 18 лет)	Оценка через 3 и 6 мес.	У большинства пациентов снижена доза ГК; у 35% прекращен прием ГК; у 18% повышен уровень СЗ по меньшей мере на 25%; у 44% снижен уровень анти-ДНК по меньшей мере на 25% после 3 мес. лечения БЛМ ($p=0,0001$)
Zeng P. et al. [19]	Нерандомизированное ретроспективное когортное	169 – БЛМ, 87 – традиционное лечение	5–18	28 нед.	Активность по SLEDAI и частота позитивности по анти-ДНК снизились в обеих группах без статистически значимых различий; доля достигших LLDAS в группе БЛМ была статистически значимо больше, чем в группе традиционной терапии (соответственно 40,5% и 8,8%; $p<0,001$). Дозировка ГК в группе БЛМ была значительно снижена
Wang D. et al. [20]	Одноцентровое ретроспективное сплошное	26	13,7±2,7	52 нед.	Значительное снижение протеинурии на 24-й и 52-й нед. лечения ($p<0,05$), а также повышение уровня СЗ и С4 на 4-й, 12-й, 24-й и 52-й нед. лечения. Снижение активности по SLEDAI и числа CD19 ⁺ В-клеток, уменьшение PGA ($p<0,05$). Снижение дозы ГК ($p<0,05$). Через 52 нед. у 53,8% достигнуто LLDAS, у 15,4% – клиническая ремиссия. При последнем наблюдении 61,5% достигли LLDAS, 38,5% – клинической ремиссии
Wang L. et al. [21]	Многоцентровое проспективное	193	11,9±2,65	12 мес.	Через 3, 6 и 12 мес. доля пациентов, достигших LLDAS/клинической ремиссии, составила 12,4%/1,0%, 25,6%/4,5% и 70,3%/29,7% соответственно. Среднее значение SLEDAI снизилось с 11,0 до 3,7, с 2,9 до 1,7 через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Снижена доза ГК и уровень анти-ДНК
Kang M. et al. [22]	Сравнительное одноцентровое	49 (18 – БЛМ)	11,9±1,8	24 нед.	Исходно в группе БЛМ доза пероральных ГК была значительно ниже, чем в группе обычного лечения (соответственно 29,58±12,43 и 38,20±14,11 мг/сут.; $p=0,037$). Через 24 нед. доза ГК в группе БЛМ составила в среднем 14,12±5,86 мг/сут., что было ниже, чем в группе традиционного лечения (23,51±9,79 мг/сут.; $p=0,002$). После 24 нед. лечения уровни СЗ и С4 повысились, концентрация анти-ДНК и значение SLEDAI сопоставимо снизились в обеих группах ($p>0,05$)
Roberts J.E. et al. [23]	Одноцентровое ретроспективное	21	18 [15; 19]	12 мес.	У пациентов, получавших БЛМ ≥12 мес., статистически значимое снижение дозы пероральных ГК ($p=0,037$), снижение SLEDAI статистически не значимо ($p=0,548$)
Akbar L. et al. [24]	Ретроспективное описание серии случаев	6	5–21	3–63 мес.	У 53,6% снижение SLEDAI, уменьшение PGA, значительно снизился уровень анти-ДНК, соотношение белок/креатинин в моче и доза ГК; гипокомплементемия без отчетливой динамики

Примечание: БЛМ – белимумаб; SRI – Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; PGA – общая оценка активности врачом (Physician Global Assessment); юСКВ – системная красная волчанка с ювенильным началом; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ГК – глюкокортикоиды; анти-ДНК – антитела к ДНК; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State (низкая активность заболевания)

Следует обратить внимание, что все упомянутые исследования имели существенные различия по дизайну, клинической характеристике пациентов, возрасту начала лечения БЛМ, продолжительности заболевания на момент начала этой терапии, а также расовой и этнической принадлежности пациентов. В одно из исследований были включены пациенты с моногенной красной волчанкой, дебютировавшей в раннем детском возрасте [24]. Наряду с небольшим числом исследований с результатами применения БЛМ у детей в реальной клинической практике, ограниченных коротким временным интервалом в пределах 6–12 месяцев, имеются немногочисленные публикации отдельных клинических наблюдений [25–29]. Таким образом, для практикующих детских ревматологов оценка эффективности и безопасности применения БЛМ при юСКВ сохраняет свою актуальность.

Цель исследования — на основании открытого одностороннего ретроспективного исследования провести оценку эффективности и безопасности применения бели-мумаба у детей с системной красной волчанкой с ювенильным началом.

Материал и методы

В исследование включены все пациенты, госпитализировавшиеся в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом СКВ, верифицированным в соответствии с критериями SLICC 2012 г. [30], получившие хотя бы 1 инфузию БЛМ. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. У всех проводилась оценка активности СКВ с использованием шкалы SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), индекса повреждения Ped-SDI (The Pediatric SLE Damage Index) [31]. Оценивалась безопасность терапии, ее эффективность оценивалась у пациентов, получавших лечение более 6 мес. (данная временная точка обусловлена результатами ранее проведенных исследований о сроках развития эффекта от применения БЛМ и организационными возможностями).

Результаты

В исследование включен 31 пациент (24 девочки и 7 мальчиков). Медиана возраста дебюта заболевания составила 12,6 [10,18; 13,50] года, медиана индекса SELENA-SLEDAI на момент верификации диагноза — 12 [9,0; 17,5]. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов в соответствии с классификационными критериями SLICC 2012 г. на момент верификации диагноза представлена в таблице 2.

Основанием для назначения БЛМ у всех пациентов стала недостаточная эффективность предшествующей терапии с сохраняющимся высоким уровнем анти-ДНК и гипокомплементемией у всех, наличием поражения кожи у 87,1%, суставов у 77,4%, мочевого синдрома у 32,3% (за счет микрогематурии и протеинурии в пределах 1,0 г/сут.) с невозможностью снижения дозы пероральных ГК у всех пациентов. Уровень анти-ДНК более чем в 2 раза превышал верхнюю границу референсных значений в 19 (73,1%) случаях. Среди пациентов с гипокомплементемией 12 имели снижение как С3-,

Таблица 2. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов (N=31)

Показатели	n (%)
Острое поражение кожи	26 (83,9)
Хроническая кожная волчанка	5 (16,1)
Язвы слизистой оболочки	8 (25,8)
Нерубцовая алопеция	15 (48,4)
Артрит	24 (77,4)
Серозит	5 (16,1)
Поражение почек	12 (38,7)
Нейропсихические нарушения	3 (9,7)
Гемолитическая анемия	1 (3,2)
Лейко/лимфопения	24 (77,4)
Тромбоцитопения	9 (29,0)
АНФ+	31 (100)
Анти-ДНК+	26 (83,9)
Антитела к антигену Смита+	7 (22,6)
Антифосфолипидные антитела+	7 (22,6)
Гипокомплементемия	18 (58,1)
Положительная проба Кумбса	11 (35,5)

Примечание: АНФ — антинуклеарный фактор; анти-ДНК — антитела к ДНК

так и С4-компонентов комплемента, 1 — только С3, 5 — только С4. 25 (80,6%) пациентов были высокопозитивны по антинуклеарному фактору Нер-2 (≥ 1280). Медиана возраста начала терапии БЛМ составила 15,7 [13,65; 16,95] года, медиана продолжительности заболевания на момент назначения БЛМ — 2,15 [0,9; 4,4] года. У 10 (32,3%) пациентов продолжительность заболевания на момент первой инфузии БЛМ составила менее 1 года. Медиана SELENA-SLEDAI на момент начала терапии БЛМ составила 8 [6; 12]. 35,5% пациентов имели высокую, 51,6% — среднюю, 12,9% — низкую активность заболевания. Медиана дозы пероральных ГК на момент начала терапии БЛМ составила 15 [10; 21] мг/сут., 32,26% пациентов получали ГК в высокой, 54,84% — в средней, 12,9% — в низкой дозе. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая гидроксихлорохин ($n=30$ — 96,8%), микрофенолата мофетил ($n=15$ — 48,4%), метотрексат ($n=4$ — 12,9%), азатиоприн ($n=2$ — 6,4%), циклоспорин ($n=1$ — 3,2%). У одной пациентки имелся предшествующий опыт применения циклофосфана; 12 (38,7%) больных после верификации диагноза получали пульс-терапию ГК. 5 (16,1%) пациентов имели предшествующий опыт применения ритуксимаба с развитием серьезной НР у 3 и недостаточной эффективностью с быстрой утратой эффекта у 2 детей. 3 ребенка имели сопутствующую патологию (гипотиреоз, эпилепсия, бронхиальная астма), по поводу которой получали отрегулированную терапию и были в стабильном состоянии.

У 25 пациентов продолжительность терапии составила более 6 месяцев, у 18 — 12 мес., у 10 — 24 мес., у 4 — более 4 лет. Медиана продолжительности терапии — 20 [12; 27] мес. У троих пациентов продолжительность терапии не превышала 4–5 мес., в связи с чем оценка эффективности не проводилась.

Через 6 мес. от начала терапии медиана SLEDAI составила 4 [2; 6] (рис. 1); медиана дозы пероральных ГК снижена

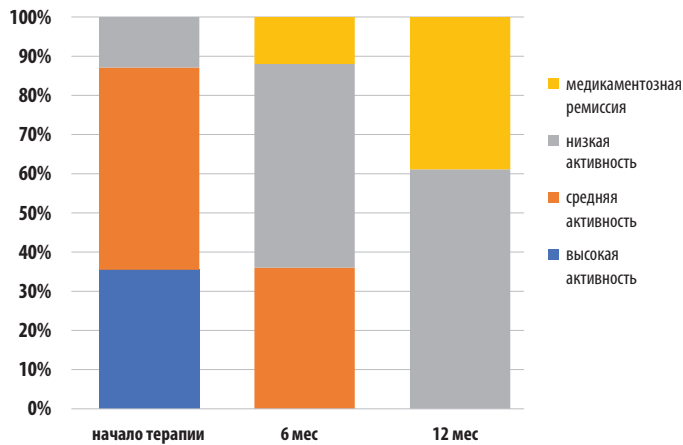


Рис. 1. Динамика активности заболевания в течение 12 мес. терапии

до 10 [8,25; 17,50] мг/сут. (рис. 2). У 15 (60%) пациентов зафиксировано снижение уровня анти-ДНК до референсных значений, у 9 (36%) нормализовался уровень комплемента, однако статистически значимых различий к 6 мес. не выявлено. После 12 мес. терапии медиана SLEDAI составила 2 [2; 4] ($p=0,034$ при сопоставлении с исходными значениями; рис. 1), медиана дозы пероральных ГК — 5 [5; 8] мг/сут. ($p=0,012$ по сравнению с исходными значениями; рис. 2) при сохранении терапии гидроксихлорохином и цитостатическими препаратами. У 9 (50%) пациентов зафиксирован нормальный уровень анти-ДНК ($p=0,02$ при сравнении с исходными данными), только у 5 (27,7%) больных сохранялась гипокомплементемия ($p=0,047$ при сравнении с исходными данными).

У 5 пациентов терапия завершена при продолжительности более 12 мес. В одном случае основанием для отмены БЛМ стала стойкая ремиссия заболевания, продолжительность его применения составила 25 мес. В 4 (12,9%) случаях БЛМ отменен в связи с развитием вторичной неэффективности через 12, 21, 25 и 36 мес. от момента проведения 1-й инфузии.

Подавляющее большинство пациентов хорошо переносят БЛМ, в 3 (9,7%) случаях наблюдались серьезные НР: затяжной диарейный синдром (после 1-й инфузии); синдром Лайелла (после 2-й инфузии; рис. 3); инфузионная реакция (затруднение дыхания, побледнение кожных покровов, тахикардия при проведении 2-й инфузии), — что послужило основанием для отмены терапии. Из НР легкой и средней степени тяжести, не потребовавших отмены терапии, зафиксированы различные инфекции: инфекции верхних дыхательных путей — у 46,4%; у 2 пациентов — герпетическая инфекция; в 1 случае — онихомикоз. Ни в одном случае не наблюдалось статистически значимого учащения эпизодов инфекционных заболеваний. В одном случае через 24 мес. от начала терапии БЛМ выявлен вираж туберкулиновых проб без очага инфекции. С учетом того, что пациентка находилась в стойкой ремиссии заболевания более 1,5 лет; это послужило дополнительным аргументом в пользу решения об отмене терапии БЛМ. У одной пациентки на протяжении первых трех месяцев фиксировалась нейтропения 2–3-й степени, купировавшаяся в дальнейшем без коррекции сроков введения препарата и сопутствующей терапии.

У 9 пациентов, получающих БЛМ, на момент начала терапии зафиксирован отличный от нулевого значения

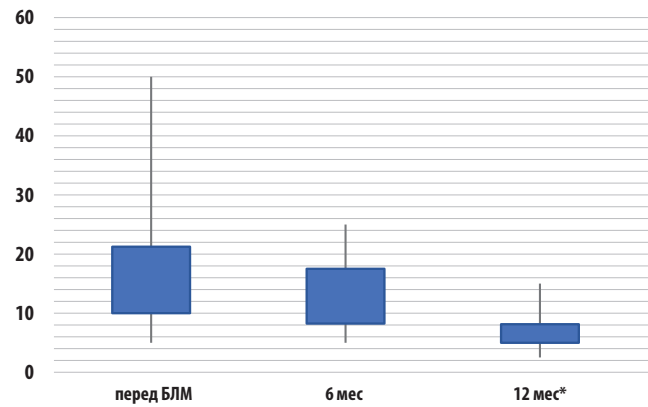


Рис. 2. Динамика дозы пероральных глюкокортикоидов (мг/кг в сутки) в течение 12 мес. терапии: БЛМ — белимумаб; * — $p<0,05$

индекс повреждения SDI — медиана составила 1 [1; 2]; у двоих больных SDI на момент начала терапии БЛМ составил 3. Все эти пациенты исходно получали ГК в высокой дозе из расчета 1 мг/кг массы тела. После назначения БЛМ не зафиксировано новых повреждений; у одной пациентки после 3 мес. терапии БЛМ купированы проявления стероидного диабета с полной отменой инсулинотерапии; после 12 мес. терапии зафиксировано уменьшение зоны инфарктов костного мозга в области коленных суставов (рис. 4).



Рис. 3. Токсикодермия генерализованная по типу ограниченного синдрома Лайелла у пациентки В., 16 лет, с диагнозом системной красной волчанки, развившейся на четвертые сутки после 2-й инфузии белимумаба (фото из собственного архива авторов)

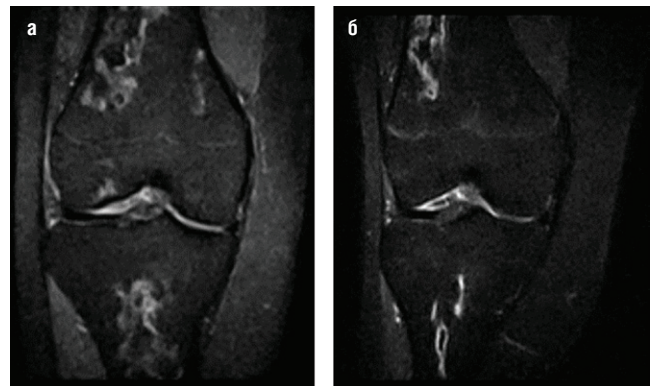


Рис. 4. Динамика очагов аваскулярного некроза в области правого коленного сустава на фоне терапии белимумабом у пациентки Б., 16 лет (магнитно-резонансная томография, режим STIR): а — перед назначением белимумаба; б — после 12 мес. терапии белимумабом

Обсуждение

Возраст дебюта заболевания, гендерное соотношение, активность заболевания по SLEDAI и проводимая на момент начала инфузий БЛМ терапия в целом были аналогичны у наших пациентов и в опубликованных ранее работах [15, 20, 22].

Медиана продолжительности заболевания в нашей группе пациентов сопоставима с данными P. Zeng и соавт. [19], но превышает аналогичный показатель в исследованиях других авторов [15, 20, 22]. При этом в одно из первых исследований БЛМ J.S. Hui-Yuen и соавт. [18], результаты которого были опубликованы в 2015 г., вошли 39 больных юСКВ с большей продолжительностью заболевания, но тем не менее в большинстве своем ответившие на эту терапию. Среди наших пациентов около трети составили дети с продолжительностью заболевания менее 1 года, что отражает современную тенденцию к более раннему назначению ГИБП. В обновленных рекомендациях EULAR, опубликованных в 2023 году, для взрослых пациентов с СКВ возможно назначение ГИБП как в комбинации с синтетическими БПВП, так и в качестве равноценной альтернативы в более ранние сроки [32]. Стратегия лечения до достижения цели (T2T, treat-to-target), направленная на улучшение прогноза при юСКВ, предполагает более раннее назначение иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБП, с возможностью использования меньших доз ГК [11, 33]. 16,1% наших пациентов имели предшествующий опыт применения ритуксимаба; в ранее опубликованных работах также представлены аналогичные немногочисленные наблюдения [23–25].

Согласно данным опубликованных исследований, БЛМ продемонстрировал хорошую эффективность в отношении слизисто-кожных проявлений СКВ, поражения суставов, тромбоцитопении у пациентов с высоким уровнем анти-ДНК и гипокомплементемией в случае необходимости более быстрого снижения дозы пероральных ГК в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а также в реальной клинической практике [5, 15, 18], что стало основой для предпочтительного выбора круга пациентов для назначения БЛМ в нашей практике после регистрации препарата в Российской Федерации. Подавляющее большинство наших пациентов имели поражение кожи, артрит, позитивность по анти-ДНК, более чем у половины выявлялась гипокомплементемия. В исследуемой группе поражение кожи в основном было представлено изменениями в рамках острой кожной красной волчанки у пациентов, которые хорошо ответили на назначенную терапию. В доступной литературе мы нашли одно описание высокой эффективности БЛМ при очень редком варианте кожного поражения — у девочки с юСКВ при рефрактерной к предшествующей терапии буллезной красной волчанке [27]. Около трети наших пациентов имели изменения мочевого осадка, на момент назначения БЛМ ни у одного пациента не было нефротического синдрома. Несмотря на то, что наличие высокоактивного нефрита было критерием исключения из исследования PLUTO, при оценке результатов этого исследования зафиксировано снижение протеинурии в группе БЛМ по сравнению с плацебо [15], а в исследовании D. Wang и соавт. [20] две трети пациентов имели люпус-нефрит со статистически значимым снижением протеинурии на 24-й и 52-й неделях. В клиническом наблюдении, опубликованном F. Fontana и соавт. [25], назначение БЛМ в 3-й линии терапии у пациентки с активным волчаночным

нефритом (класс IV-S) и криптококковым менингитом в анамнезе, развившимся на фоне применения циклофосфамида, привело к быстрому и значимому снижению протеинурии и концентрации анти-ДНК, нормализации уровня комплемента при хорошей переносимости препарата. Аналогичные данные получены в работе Y. Hu и соавт. [26], где лечение БЛМ при люпус-нефрите (класс IVA/C+V) оказалось высокоэффективным в 3-й линии терапии при продолжительности заболевания более трех лет. В публикации L. Lou и соавт. [28] приводится наблюдение пациента 4 лет 8 мес. с люпус-нефритом (класс V) с нефротическим синдромом, вторичным синдромом Фанкони (генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев), получавшего ГК и микофенолата мофетил с недостаточным эффектом и у которого медикаментозная ремиссия была достигнута после 9 инфузий БЛМ. У взрослых пациентов БЛМ зарегистрирован FDA по показанию активного волчаночного нефрита в 2020 г., в Российской Федерации — в 2021 г. [9]. В настоящее время ведутся клинические исследования БЛМ при мембранозной нефропатии и системных васкулитах с поражением почек [34]. Однако пилотное исследование БЛМ при рецидивирующем нефротическом синдроме, в которое были включены 10 детей, не получило ожидаемого результата: при хорошей переносимости эффективность терапии оказалась сомнительной [35], что, вероятно, можно объяснить другими механизмами, задействованными в формировании данной патологии.

Для оценки эффективности терапии мы использовали индекс активности SELENA-SLEDAI, который продемонстрировал отчетливую положительную динамику уже начиная с 6 мес. терапии. В опубликованных ранее исследованиях указаны различные параметры ответа для оценки эффективности лечения БЛМ. H.I. Brunner и соавт. [15] применяли Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) в качестве основного показателя исхода, но на 52-й неделе не было статистически значимой разницы между группами БЛМ и плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] использовали упрощенную версию SRI, и у 65% пациентов с юСКВ наблюдалось уменьшение клинических проявлений по меньшей мере на 50% после 6 мес. лечения. Ретроспективное исследование L. Akbar и соавт. [24] включало множество параметров ответа и показало заметное уменьшение индекса SLEDAI через 6 месяцев у всех пациентов. Три других работы также показали уменьшение SLEDAI к 6-му и/или 12-му месяцу наблюдения [20, 21, 23]. При этом только два исследования зафиксировали статистически значимое уменьшение SLEDAI [18, 20]. M. Kang и соавт. [22] не наблюдали статистически значимых различий динамики активности по SLEDAI в группе БЛМ по сравнению с группой традиционной терапии, однако продолжительность этого исследования составила всего 24 недели. L. Akbar и соавт. [24] использовали также общую оценку активности врачом (PGA, Physician Global Assessment): она снижалась при 6-месячном наблюдении и при последнем посещении, сроки которого не были указаны. Между тем, D. Wang и соавт. [20] в исследовании 2022 г. зафиксировали уменьшение PGA на 75% и 85% на 6-м и 12-м месяцах наблюдения.

Наряду со снижением активности по SLEDAI после 6 мес. терапии отмечалось статистически значимое уменьшение концентрации анти-ДНК и нормализация уровня комплемента по сравнению с исходными значениями к 12 мес. терапии. Эти данные соответствуют ранее полученным результатам. На 52-й неделе в исследовании

PLUTO в группе БЛМ наблюдалось снижение концентрации анти-ДНК на 44,9% и более выраженное повышение уровня С3 и С4 по сравнению с группой плацебо (на 17,3% и 50% против 6% и 18,1% соответственно) [15]. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] сообщили, что у 50% больных из их выборки снизился уровень анти-ДНК, а также зафиксировано повышение содержания комплемента на 25% по сравнению с исходным у 18% пациентов. L. Akbar и соавт. [24], наблюдавшие пациентов с моногенной волчанкой в течение 6 мес., также зафиксировали снижение уровня анти-ДНК при сохранении гипокомplementемии, которая у больных этой группы была генетически детерминирована. По данным D. Wang и соавт. [20], частота позитивности по анти-ДНК за 6 мес. снизилась на 46,6%, и этот эффект сохранялся на 12-м месяце наблюдения; уровень С4 повысился более чем на 58%, а С3 — более чем на 50% через 6 и 12 мес. L. Wang и соавт. [21] отметили снижение доли пациентов, позитивных по анти-ДНК, на 29,4% и 66,3% при 6- и 12-месячном наблюдении соответственно.

Согласно полученным результатам, дозу пероральных ГК удалось снизить у всех пациентов; статистически значимые различия наблюдались к 12 мес. терапии. Это соответствует ранее опубликованным результатам РКИ и других исследований [15, 18–26]. В некоторых из этих работ доза пероральных ГК была существенно снижена уже начиная с 6 мес. терапии [21, 23]. В исследовании J.S. Hui-Yuen и соавт. [18] через 6 мес. после начала лечения БЛМ прием ГК был прекращен у 35% пациентов с юСКВ и у 11% пациентов с дебютом СКВ во взрослом возрасте ($p=0,002$). В опубликованном нами ранее клиническом наблюдении возможность интенсификации снижения дозы пероральных ГК позволила отменить инсулинотерапию у пациентки со стероидным диабетом через 3 мес. после начала лечения БЛМ [29].

Наши пациенты хорошо переносили БЛМ: зафиксировано всего три серьезных НР, послуживших основанием для отмены препарата. Согласно данным РКИ PLUTO, на фоне терапии БЛМ легкие НР испытывали 79,2% детей, в то время как в группе плацебо — 82,5%, серьезные НР зафиксированы у 17% пациентов, получавших БЛМ по сравнению с 35% в группе плацебо [15]. Частота инфекций в исследовании PLUTO среди детей, получавших БЛМ, была ниже, чем в группе плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. не приводят отдельные данные по безопасности БЛМ при юСКВ: суммарно из 195 пациентов у 3 отмечены инфузионные реакции, у 7 — тяжелые инфекции [18]. По данным P. Zeng и соавт. [19], M. Kang и соавт. [22], частота НР была ниже у пациентов, получавших БЛМ; о серьезных НР не сообщалось. D. Wang и соавт. [20] наблюдали НР у 11,5% детей; серьезных НР, потребовавших отмены терапии, не зафиксировано. Среди НР легкой степени отмечались в основном инфекции верхних дыхательных путей. Инфузионные реакции наблюдались в единичных случаях в трех исследованиях [15, 20, 21]. У взрослых пациентов частота инфузионных реакций варьировала от 1% до 13,6% и не отличалась от таковой в группе плацебо [9]. L. Akbar и соавт. [24] зафиксировали один летальный исход от сепсиса, однако следует отметить, что в этом исследовании все пациенты имели моногенную волчанку с исходно повышенным риском тяжелых инфекций. Среди наших больных в одном случае на протяжении первых 3 месяцев терапии отмечалась нейтропения 2–3-й степени, не сопровождавшаяся инфекционными осложнениями. В доступной литературе случаев нейтропении у детей в хронологической связи с БЛМ не описано. У взрослых пациентов лейкопения фиксировалась в 4,2% случаев, нейтропения — в 5,2% [9].

В нашем исследовании 58,1% пациентов получали терапию в течение 12 и более месяцев, 32,3% — 24 месяца и более, тогда как в ранее опубликованных работах период наблюдения составлял 6 и 12 мес., за исключением исследования по моногенной волчанке [24].

В исследуемой группе у 12,9% больных зафиксированы обострения заболевания на сроках 12 месяцев терапии и более. Согласно данным H.I. Brunner и соавт. [15], у 17% пациентов в группе БЛМ наблюдалось обострение заболевания, по сравнению с 35% в группе плацебо. J.S. Hui-Yuen и соавт. [18], а также J.E. Roberts и соавт. [23] зафиксировали самую низкую частоту обострений — 4% и 4,7% соответственно. L. Akbar и соавт. наблюдали обострение у 16,7% пациентов [24]. В некоторых исследованиях [20, 21] обострений не зафиксировано.

В течение всего периода терапии БЛМ у наших пациентов не отмечено нарастания индекса повреждения, в двух случаях зафиксирована положительная динамика очагов аваскулярных некрозов. Это согласуется с данными R.F. van Vollenhoven и соавт. [36], которые отмечали минимальное прогрессирование повреждения на фоне длительной терапии БЛМ у взрослых пациентов с СКВ, наблюдавшихся в течение 8 лет.

Заключение

На основании результатов настоящего исследования и опыта применения БЛМ, обобщенного в литературных источниках, можно утверждать, что эта терапия может быть эффективным вариантом лечения у пациентов с юСКВ при умеренной и высокой активности заболевания, обусловленной в первую очередь поражением кожи, слизистых оболочек и суставов, при наличии высокого уровня анти-ДНК и гипокомplementемии. На фоне применения БЛМ зафиксировано значительное снижение дозы пероральных ГК, отсутствие прогрессирования индекса повреждения при хорошем профиле безопасности у подавляющего числа больных. Назначение ГИБП пациентам с юСКВ имеет хорошие перспективы, должно проводиться с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента, наличия сопутствующей и коморбидной патологии, а также факторов риска, ассоциированных с неэффективностью либо с осложнениями проводимой стандартной терапии. Знание этих нюансов и умение прогнозировать отдаленные результаты лечения являются крайне важными в аспекте выбора оптимальной схемы терапии в сложных клинических ситуациях, поскольку именно такой подход поможет достичь долговременной ремиссии заболевания, снизить риск нежелательных явлений и статистически значимо повысить качество жизни пациента.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.

Прозрачность исследования

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 / REFERENCES

1. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJEM, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697
2. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». *Современная ревматология.* 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, Nasonov EL, Glukhova SI. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21
3. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol.* 2022;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907
4. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333
5. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of pediatric systemic lupus erythematosus: Focus on belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193
6. Chen YC, Hsu CY, Tsai MC, Fu LS, Huang YC. Remission and long-term remission of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr.* 2023;11:1272065. doi: 10.3389/fped.2023.1272065
7. Smith EMD, Tharmaratnam K, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Brennan M, et al. Attainment of low disease activity and remission targets reduces the risk of severe flare and new damage in childhood lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3378-3389. doi: 10.1093/rheumatology/keab915
8. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
9. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
10. Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pilkington C, Marks SD, Glackin Y, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* 2015;24(1):10-17. doi: 10.1177/0961203314547793
11. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2021;23(4):331-347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z
12. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкория ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkorja TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
13. Chen F, Zheng Y, Chen X, Wen Z, Xu Y, Yang J, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: A review of available data. *Front Immunol.* 2022;13:940416. doi: 10.3389/fimmu.2022.940416
14. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1066-1073. doi: 10.1172/JCI38010
15. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: Results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
16. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Mori M, Pilkington CA, Syed R, Takei S, et al. Efficacy and safety of belimumab in paediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus: An across-study comparison. *RMD Open.* 2021;7(3):e001747. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001747
17. Dimelow R, Ji B, Struemper H. Pharmacokinetics of belimumab in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(6):622-633. doi: 10.1002/cpdd.889
18. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, Li X, Eichenfield AH, Bermudez LM, et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2288-2295. doi: 10.3899/jrheum.150470
19. Zeng P, Zeng HS, Tang XM, Zhang QY, Dang XQ. Efficacy and safety analysis of belimumab for 28 weeks in real-world Chinese children with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter pilot study. *Chin J Pract Pediatr.* 2021;36:858-368. doi: 10.19538/j.ek2021110612
20. Wang D, Shan C, Liu J, Zhang R, Zhu G, Gao T, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol.* 2022;13:1067721. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067721
21. Wang L, Liang X, Cao Z, Wang D, Luo Y, Feng Y, et al. Evaluation of belimumab in treatment of Chinese childhood-onset systemic lupus erythematosus: A prospective analysis from a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(5):1437-1446. doi: 10.1093/rheumatology/kead406
22. Kang M, Zhu J, Xu YJ, Li SN, Lai JM. [Efficacy and safety of belimumab treatment in childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2022;102(48):3881-3885 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220302-00438
23. Roberts JE, Burn C, Sadun RE, Smitherman EA, Wenderfer SE, Son MBF. Real-world use and outcomes of belimumab in childhood-onset lupus: A single-center retrospective study. *Lupus.* 2023;32(9):1111-1116. doi: 10.1177/09612033231187752
24. Akbar L, Alsagheir R, Al-Mayouf SM. Efficacy of a sequential treatment by belimumab in monogenic systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(4):184-189. doi: 10.5152/eurjrh.2020.20087
25. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, Cerami C, Ligabue G, Spinella A, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: A case report. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):276. doi: 10.1186/s12882-018-1066-3
26. Hu Y, Yuan J, Wang B, Ma L, Zha Y. Efficacy of belimumab for severe childhood-onset systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(34):e34800. doi: 10.1097/MD.00000000000034800
27. Zeng HQ, Lu XP, Yan ZB, Ye ZZ. First case presentation of refractory pediatric bullous lupus erythematosus (BSLE) treatment with belimumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(21):7980-7985. doi: 10.26355/eurrev_202211_30151

28. Lou L, Guo H, Shao M. Systemic lupus erythematosus complicated with Fanconi syndrome: A case report and literature review. *Front Pediatr.* 2024;11:1230366. doi: 10.3389/fped.2023.1230366
29. Каледа МИ, Никишина ИП, Фирса АВ. Применение белиумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(6):546-553. [Kaleda MI, Nikishina IP, Firsav AV. Belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus with juvenile onset and steroid-induced diabetes: Clinical case. *Current Pediatrics.* 2023;22(6):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2649
30. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
31. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravello A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(Suppl 11):S112-S117. doi: 10.1002/acr.20623
32. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
33. Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, Al-Abadi E, Avcin T, Bortey L, et al.; cSLE T2T International Task Force. Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PReS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):788-798. doi: 10.1136/ard-2022-223328
34. Williams CEC, Lamond M, Marro J, Chetwynd AJ, Oni L. A narrative review of potential drug treatments for nephritis in children with IgA vasculitis (HSP). *Clin Rheumatol.* 2023;42(12):3189-3200. doi: 10.1007/s10067-023-06781-8
35. Vivarelli M, Colucci M, Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F. Belimumab for the treatment of children with frequently relapsing nephrotic syndrome: The BELNEPH study. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(2):377-383. doi: 10.1007/s00467-021-05175-9
36. Van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A phase III study extension. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Пачкорья Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

Шаповаленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>