

# Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

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

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

Поступила 23.01.15

**Цель** исследования — изучение эффективности анти-BlyS-терапии (белимумабом) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

**Материал и методы.** Белимумаб (БЛМ) был назначен трем больным СКВ (двум женщинам и одному мужчине в возрасте 24, 28 и 39 лет соответственно). Активность СКВ оценивали по SLEDAI-2K, значения которого составляли 8, 12 и 14 баллов соответственно за счет высокой иммунологической активности, поражения кожи, суставов и слизистых оболочек. Высокий индекс повреждения SLICC (ИП SLICC) 3 балла выявлен у двух из трех пациентов. Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 20–25 мг/сут, двое — аминохинолиновые препараты и один — мофетила микофенолат 1000 мг/сут. Терапия БЛМ проводилась по стандартной схеме: три инфузии препарата по 10 мг/кг в течение первого месяца, далее — по одной инфузии в месяц.

**Результаты.** Положительная динамика клинических проявлений отмечалась через 2 мес от начала терапии, с полным исчезновением симптоматики через 3 и 6 мес. Наиболее рефрактерными к терапии БЛМ были антитела к ДНК и фракции комплемента, уровень которых частично нормализовался за период со 2-го по 9-й месяц лечения. За время наблюдения обострения СКВ не отмечалось, в двух случаях удалось снизить дозу ГК в два раза. У одного пациента с неактивным волчаночным нефритом наблюдалась нормализация клубочковой фильтрации.

**Выводы.** Лечение БЛМ оправданно у пациентов со средней степенью активности СКВ, при наличии полиартрита, серозита, поражения кожи и слизистых оболочек и с высокой иммунологической активностью. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным волчаночным нефритом без выраженного нарушения функции почек. Дополнительной мотивацией к назначению БЛМ могут быть неадекватно высокая доза ГК, рецидивирующее течение заболевания, недостаточная эффективность терапии и риск развития необратимых органных повреждений.

**Ключевые слова:** белимумаб; системная красная волчанка; лечение.

**Для ссылки:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329–335.

## EXPERIENCE WITH BELIMUMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Tsanyan M.E., Nasonov E.L.

**Objective:** to investigate the efficacy of an anti-BlyS drug (belimumab) for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Subjects and methods.** Belimumab (BLM) was administered to three patients with SLE (two women and one man were aged 24, 28, and 39 years, respectively). SLE activity was estimated according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)-2K, the values of which were 8, 12, and 14 scores, respectively, due to high immunological activity, skin, joint, and mucosal lesions. The high Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index score of 3 was found in 2 of the 3 patients. All patients received glucocorticoids (GC) 20–25 mg/day; two — hydroxychloroquine and one — mycophenolate mofetil 1000 mg/day. Therapy with BLM was performed using a standard scheme: three 10 mg/kg infusions during the first month, then one infusion every month.

**Results.** Positive clinical changes were noted 2 months after therapy initiation; symptoms completely disappeared 3 and 6 months later. Anti-DNA antibodies and complement fractions, the levels of which were partially normalized at 2 to 9 months of treatment, were most refractory to BLM therapy. During the follow-up, there were no SLE exacerbations; the dose of GC could be halved in two cases. Glomerular filtration normalized in one patient with inactive lupus nephritis.

**Conclusion.** BLM treatment is justified in patients with moderate SLE activity in the presence of polyarthritis, serositis, skin and mucosal lesions and with high immunological activity. The use of BLM is not contraindicated in patients with inactive lupus nephritis without obvious kidney dysfunction. The additional motivation to use BLM may be an inadequately high GC dose, a recurrent disease course, insufficient therapeutic efficiency, and a risk for irreversible organ damages.

**Key words:** belimumab; systemic lupus erythematosus; treatment.

**For reference:** Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):329–335 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-329-335>

Наступившая эра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), большую часть которых составляют средства для лечения ревматоидного артрита, не оставила в стороне и системные заболевания соединительной ткани, такие как системная склеродермия, васкулиты и системная красная вол-

чанка (СКВ). Мировое ревматологическое сообщество с нетерпением ожидало создания первого ГИБП для лечения СКВ, поскольку имеющиеся в арсенале врачей средства терапии этого сложного и непредсказуемого заболевания весьма токсичны, вызывают развитие необратимых органных повреж-

дений и не всегда помогают предотвратить обострение СКВ. В 2010 г. такой препарат после завершения клинических исследований был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США [1–4]. Это белимумаб (БЛМ; Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 $\lambda$ ), которые предотвращают взаимодействие pBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [1–6]. В настоящее время уже накоплен опыт применения БЛМ у больных СКВ в реальной клинической практике.

Так, в работе А. Dogia и соавт. [7] представлены результаты применения БЛМ у 41 пациента с СКВ с высокой иммунологической активностью (низким уровнем комплемента, повышенным уровнем антител к ДНК) и недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами (ГК), гидроксихлорохином (ГХ) и/или цитостатическими препаратами. БЛМ назначался в дозе 10 мг/кг массы тела исходно на 14-й и 28-й дни, затем каждые 28 дней в среднем в течение 8,9 мес (от 2 до 13 мес). До назначения БЛМ поражение почек наблюдалось в 41,4% случаев, артрит – в 36,5%, поражение кожи и слизистых оболочек – в 36,5%, различные гематологические нарушения – в 21,9% и поражение серозных оболочек – в 4,8%. Уже через 3 мес от начала терапии отмечено достоверное снижение индекса активности SLEDAI-2K (с 8,9 до 5,4 балла), уровня антител к ДНК (с 459 до 152 Ед/мл), повышение уровня компонентов комплемента ( $p < 0,002$ ). К 6-му месяцу от начала терапии средняя доза ГК была снижена в 2 раза – с 12 до 6 мг/сут [7]. В другом исследовании J. Cortes и соавт. [8] провели терапию БЛМ у 64 пациентов с преимущественным поражением суставов (56,2%), кожными проявлениями (26,5%), иммунологической активностью (у 53,1% выявлялось снижение уровня фракций комплемента C3, C4 и CH50; у 48,4% отмечалось повышение концентрации антител к ДНК). Основными показаниями для назначения БЛМ были неэффективность предшествующей терапии (78%), необходимость снижения дозы ГК (58%), обострение заболевания (55%). Через 6 мес от начала терапии наблюдались более чем 50% уменьшение выраженности артрита (у 69%), повышение уровня комплемента (у 47%), снижение концентрации антител к ДНК (у 48%) и уменьшение утомляемости (у 60%). Отмечалось достоверное снижение среднего значения индекса активности заболевания SELENA-SLEDAI с 10,1 до 4,5 балла ( $p < 0,0001$ ). У 75% пациентов была уменьшена доза ГК в среднем с 14,8 до 6,8 мг/сут. Наиболее масштабное исследование эффективности БЛМ в реальной клинической практике провели С. Molta и соавт. [9], которые проанализировали результаты 6-месячной терапии БЛМ у 501 пациента с СКВ. Большинство из них (68 и 67% соответственно) имели гипокомплементемию и повышенный уровень антител к ДНК, у 77% активность СКВ до назначения БЛМ была средней степени. Основными показаниями для назначения БЛМ были неэффективность предшествующей терапии, необходимость снижения дозы ГК, обострение заболевания. ГК получали 78% больных, антималярийные препараты – 70% и цитостатики – 61%. Через 6 мес от начала терапии

20% улучшение наблюдалось в 88% случаев, 50% – в 49% и 80% – в 11%. Отмечалось уменьшение/исчезновение таких клинических проявлений СКВ, как артрит, кожные высыпания, утомляемость, а также нарастание уровня фракций комплемента и снижение концентрации антител к ДНК. У 77% пациентов доза преднизолона была снижена в среднем на 11,5 мг/сут, а у 9% преднизолон был полностью отменен.

В настоящей статье мы приводим три случая успешного применения БЛМ у больных СКВ, которые наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Пациентка П., 24 лет, проживающая в г. Пензе, поступила с диагнозом: СКВ, хронического по началу течения, средней степени активности (SLEDAI-2K=8): поражение кожи (эритематозные высыпания на лице и в области декольте, язвенный стоматит, невыраженное сетчатое лифедо, ладонные капилляриты), поражение суставов (полиартралгии), иммунологические нарушения (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня фракций комплемента C3 и C4, криоглобулинемия, антитела к Sm, антитела к RNP-70), антинуклеарный фактор (АНФ)+, ИП SLICC – 3 балла (асептический некроз бедренных головок, катаракта). Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Плохая переносимость ГК. Хроническая герпетическая инфекция.**

*Из анамнеза: больна с лета 2003 г., когда в возрасте 14 лет после вакцинации от гепатита В (май 2003 г.) и инсоляции (июнь 2003 г.) появились гиперемия кожи лица, слабость, быстрая утомляемость, носовые кровотечения. В сентябре 2003 г. госпитализирована по месту жительства, в клинической картине – эритема кожи лица по типу «бабочки», капилляриты, лимфаденопатия, гепатомегалия, боли в коленных суставах, лейкопения до  $2,2\text{--}2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , выявлены антитела к ДНК, ЛЕ-клетки. Установлен диагноз: СКВ. С 25.09.03 назначены ГК: преднизолон 30 мг/сут, с 17.10.03 доза увеличена до 50 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед. На фоне терапии уменьшились кожные высыпания. С января 2004 г. наблюдалась в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В клинической картине преобладали проявления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга. При ультразвуковом исследовании отмечались признаки стеатоза печени, в крови выявлена аутоиммунная анемия (гемоглобин 83–98 г/л), повышение уровней печеночных ферментов (аланиновой и аспарагиновой трансаминаз и  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы – в 3 раза выше нормы), обнаружен транссудат в плевральной полости. Эти изменения расценивались как проявления волчаночно-подобного синдрома, индуцированного вакцинацией. Преднизолон заменен на метипред со снижением дозы до 12 мг/сут, добавлен плаквенил 200 мг/сут. С июня 2004 г. по август 2005 г. состояние оставалось стабильным, был полностью отменен метипред. С 2005 по 2007 г. продолжала принимать плаквенил. В 2007–2009 гг. отмечалась полная клиническая ремиссия. Обострение – с зимы 2009 г., когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в течение 2 мес сохранялась лихорадка до  $38,2^\circ\text{C}$ , которая не купировалась назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков, выявлялась лейкопения до  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , АНФ(Нер-2) – 1/320 sp. В сентябре 2010 г. выявлены экссудативный перикардит, синдром Рейно, капилляриты, повышение СОЭ до 38 мм/ч, лейкопения до  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ , анемия до 105 г/л. Установлен диагноз: СКВ хронического течения, обострение. Возобновлен прием метипреда 4 мг/сут,*

плаквенила 200 мг/сут. Весной 2011 г. появляется анемия до 99 г/л, сохраняется лейкопения до  $3,2 \cdot 10^9$ /л, обсуждается возможность поражения почек за счет снижения клубочковой фильтрации до 49,7 мл/мин, выявлен белок в моче – 0,03 г/сут, изменение мочевого осадка, высокая иммунологическая активность: антитела к ДНК >200 Ед/мл, крио-+1, АНФ – 1/640 sp+n, антитела к RNP/Sm >200 Ед/мл, снижение уровней компонентов комплемента С3 – 0,026 г/л, С4 – 0,03 г/л. В этом же году при магнитно-резонансной томографии тазобедренных суставов выявлены ишемические некрозы головок бедренных костей. Учитывая высокую иммунологическую активность, проведена пульс-терапия ГК (по 500 мг 6-метилпреднизолона внутривенно капельно 3 дня подряд) и однократно введено 600 мг циклофосфана (ЦФ), доза метипреда увеличена до 16 мг/сут. Летом 2011 г. отмечено появление психоэмоциональных нарушений, к этому времени больная получала 16 мг метипреда в сутки и ЦФ по 200 мг в неделю внутримышечно (суммарно 3000 мг). Начато снижение дозы метипреда, также был отменен ЦФ в связи с плохой переносимостью, к терапии добавлен плаквенил 400 мг/сут. Очередное обострение с декабря 2012 г.: кожные высыпания, мочевого синдром, высокая иммунологическая активность (антитела к Sm >200 Ед/мл, С3 – 0,35 г/л, С4 – 0,03 г/л, антитела к RNP – 70 Ед/мл). Учитывая высокую иммунологическую активность, рецидивирующее течение СКВ, развитие необратимых органических повреждений (асептических некрозов головок бедренных костей), плохую переносимость ГК (психоз на средних дозах метипреда), молодой возраст пациентки, решено начать терапию ГИБП (ритуксимаб – РТМ) в дозе 1000 мг. Первое введение перенесла удовлетворительно, однако к августу 2012 г. появились боли в суставах, энантема, эритематозные высыпания на лице, иммунологическая активность – во время повторной инфузии РТМ в дозе 500 мг возникла анафилактическая реакция, препарат введен не был. В течение последующего года сохранялись боли в суставах, периодически высыпания на коже лица, иммунологическая активность.

В апреле 2013 г. – последнее обострение заболевания: кожные высыпания, язвенный стоматит, сетчатое ливедо, ладонные капилляриты, боли в мелких суставах кистей, коленных суставах, общая слабость, высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК до 200 ед/мл, АНФ 1/640, снижение фракций комплемента С3 до 0,38 г/л, С4 – до 0,027 г/л; антитела к Sm и к RNP-70 – до 200 Ед/мл). Выявляется двусторонняя катаракта. Таким образом, у пациентки с хроническим течением СКВ выявлена средняя степень активности заболевания (SLEDAI-2K – 8 баллов), высокая степень необратимых органических повреждений (индекс повреждения SLICC/ACR – 3 балла) за счет катаракты и асептических некрозов головок бедренных костей. За последние 4 года сохранялась высокая иммунологическая активность, наблюдались рецидивы клинической активности, неэффективность средних доз ГК и цитостатиков, непереносимость РТМ. Длительный прием ГК способствовал развитию асептических некрозов и катаракты.

В апреле 2013 г. назначен БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение первого месяца с последующим ежемесячным введением препарата). В течение 18 мес пациентка получила 20 инфузий БЛМ по 520 мг, продолжала терапию метипредом 4 мг/сут, плаквенилом 200 мг/сут. Учитывая склонность к анафилактическим реакциям, первые три инфузии БЛМ проводили с премедикацией 6-метилпреднизолоном в дозах 125–250 мг.

Как видно из рис. 1, степень активности СКВ снизилась начиная с 1-го месяца терапии и сохранялась на уровне 4 баллов по SLEDAI-2K за счет повышения концентрации антител к ДНК и снижения уровня фракций комплемента в последующий период наблюдения. За 18 мес терапии не наблюдалось рецидивов кожно-слизистого синдрома, не беспокоили боли в суставах. Однако не было существенной динамики иммунологических показателей. Фракция С4 комплемента нормализовалась только к 8-му месяцу терапии, в то время уровень С3 оставался низким за весь период лечения (рис. 2). Также сохранялся высокий уровень антител к ДНК в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

У пациентки П. в течение 18 мес сохраняется клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с незначительной иммунологической активностью. За контрольный период не отмечено новых органических повреждений. Пациентка продолжает получать метипред 4 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут. В связи с достаточной эффективностью и хорошей переносимостью планируется продолжение инфузий БЛМ с уменьшением дозы ГК по возможности до полной отмены ГК.

Пациент Д., 39 лет, проживающий в г. Москве, поступил с диагнозом: СКВ, остро по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K=14): лихорадка, поражение суставов (полиартрит), поражение кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания на голенях, на лице в зоне бабочки, язвенный стоматит), гематологические нарушения (лейкопения), иммунологические нарушения (повышенные концентрации антител к ДНК, снижение уровней фракций комплемента С3). SLICC/ACR – 3 балла (стероидный сахарный диабет, асептические некрозы тазобедренных и коленных суставов).

Из анамнеза: в возрасте 23 лет (лето 1997 г.) отмечалась кратковременная сыпь эритематозного характера после перенесенной ОРВИ, осложненной отитом.

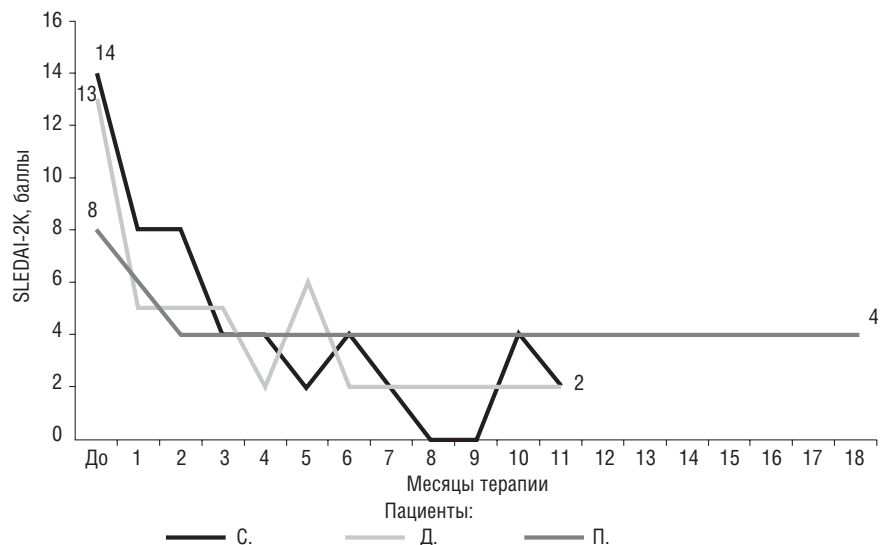


Рис. 1. Динамика активности СКВ (индекс SLEDAI-2K)



Через год (весна 1998 г.) остро без видимой причины возникли полиартралгии, дигитальные капилляриты, отмечаются диффузное выпадение волос, фебрильная лихорадка, потеря массы тела. Впервые в августе 1998 г. госпитализирован в ЦКБ, где поставлен диагноз «СКВ с преимущественным поражением почек, кожи, артралгии, артрит». При обследовании гематологических нарушений не выявлено (гемоглобин 125 г/л, лейкоциты  $5,9 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 18 мм/ч), однако отмечались высокая иммунологическая активность (АНФ 1/1240, антитела к ДНК), следовая протеинурия, лейкоцитурия, спленомегалия. Назначен преднизолон 20 мг/сут, плаквенил 400 мг/сут, проводилась пульс-терапия метипредом 1000 мг двукратно. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: нормализация температуры, исчезновение кожных высыпаний, капилляритов, нормализация лабораторных показателей. Однако через 1 мес после выписки из стационара вновь рецидивируют высыпания на лице, груди, появляется субфебрильная лихорадка. Доза преднизолона повышена до 40 мг/сут, с постепенным снижением до 25 мг/сут (отмечалась стойкая гипергликемия с нормализацией содержания глюкозы крови при сни-

жении дозы преднизолона). В течение последующих 3 лет (1999–2002) чувствовал себя удовлетворительно, постепенно снизил дозу преднизолона, принимал плаквенил 200 мг/сут. Летом 2000 г. впервые консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, терапия не менялась. Осенью 2000 г. выявлены асептические некрозы голюков бедренных костей.

Обострение с января по май 2002 г. в виде снижения массы тела (10 кг за 6 мес), алопеции, полиартрита, эритематозных высыпаний на лице, на ушных раковинах, голенях, язвенного стоматита, дигитального васкулита, плеврита, полиурии. В марте – эпизод лихорадки с подъемом температуры до  $39^\circ\text{C}$  с ознобом. В мае 2002 г. повторно госпитализирован в ЦКБ. При обследовании выявлены гематологические нарушения (лейкоциты  $2,8 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты  $120 \cdot 10^9$ /л), воспалительная (СОЭ 40 мм/ч) и иммунологическая активность (АНФ 1:1280, антитела к ДНК 1:80), протеинурия 0,405 г/л. Вновь увеличена доза преднизолона до 40 мг/сут, проведена пульс-терапия метипредом 1000 мг троекратно, назначали ЦФ, плаквенил 400 мг/сут. На фоне терапии купировались капилляриты, стоматит, артралгии. Вновь отмечалось повышение уровня глюкозы крови до 9,3–10,8–18,2 ммоль/л на фоне увеличения дозы преднизолона. Сохранялась лейкопения.

В июне 2002 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с сохраняющейся активностью СКВ: кожные высыпания, энантема, гематологические нарушения (гемоглобин 107 г/л, лейкоциты  $2,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 50 мм/ч, гипергликемия (глюкоза 16,1 ммоль/л), нарастание уровня белка в моче (суточная протеинурия 1,89 г/л). Эндокринологом диагностирован вторичный стероидный сахарный диабет средней степени тяжести, декомпенсированный, требующий лечения (диабетон 60–180 мг/сут, манинил 3,5 мг 3 раза в сутки). Во время госпитализации пациент переведен с преднизолона на метипред по 28 мг/сут, назначен циклоспорин А 150 мг/сут, учитывая плохую переносимость ЦФ (лейкопения). С 2002 по 2005 г. чувствовал себя удовлетворительно, доза преднизолона снижена до 15–10 мг/сут, продолжал прием циклоспорина А. В 2003 г. тотальное эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, в послеоперационном периоде отмечалось кратковременное обострение СКВ (лихорадка, слабость, артралгии мелких суставов кистей), купированное увеличением дозы преднизолона до 40 мг/сут и проведением пульс-терапии с хорошим эффектом.

С 2006 г. по октябрь 2013 г., на протяжении 7 лет, – обострения СКВ до 2–3 раз в год в виде эритематозных высыпаний на различных уча-

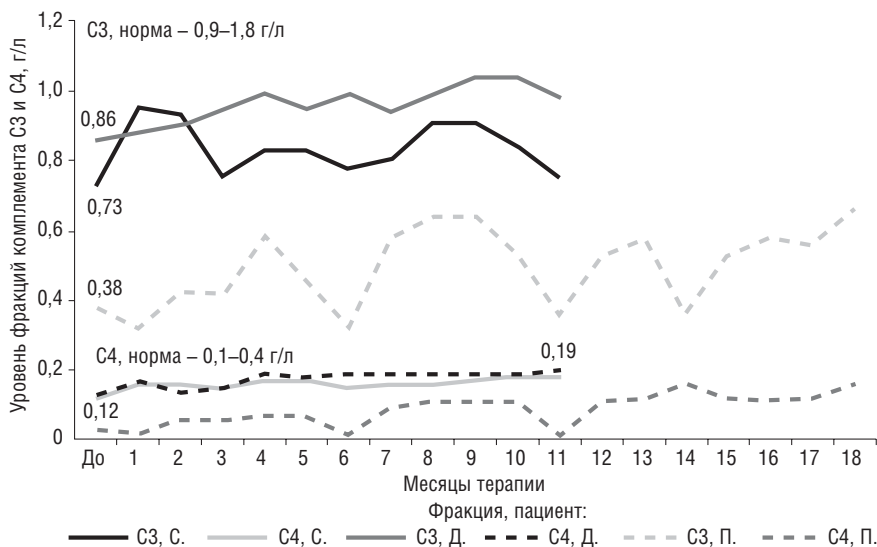


Рис. 2. Динамика уровней фракций комплемента C3 и C4

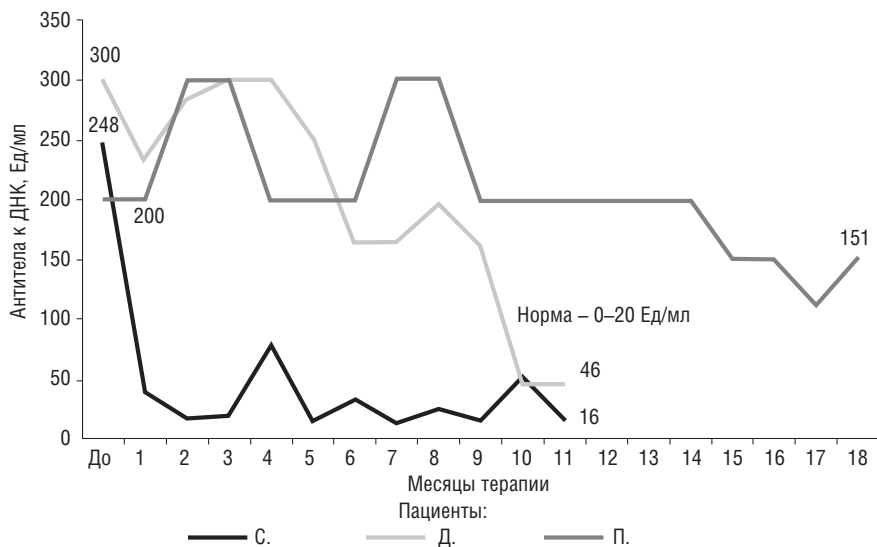


Рис. 3. Динамика уровней антител к ДНК (метод Elisa)

стках кожи, язвенного стоматита, полиартрита, гематологических нарушений (лейкопения  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ , периодически тенденция к тромбоцитопении до  $80 \times 10^9/\text{л}$ , анемия), выраженная иммунологическая активность (АНФ, повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровней компонентов комплемента С3, С4, периодически — криоглобулинемия), суточная протеинурия 0,135–0,17 г/сут. Обострения СКВ сопровождались снижением массы тела, лихорадочным синдромом, выраженным астеническим синдромом, пациент был вынужден оставить работу. Постоянно принимал преднизолон в дозе 20 мг/сут, сандиммун 200 мг/сут (до 2012 г.), мофетила микофенолат (ММФ) 2000 мг/сут (с 2012 по 2013 г.). При попытке снижения дозы ГК отмечалось обострение заболевания. Обострения купировались увеличением дозы ГК до 40–50 мг и проведением пульс-терапии 6-метилпреднизолоном 2000–3000 мг, дважды проводились инфузии ЦФ до 1000 мг. Последнее обострение СКВ — в октябре 2013 г., когда отмечались артрит мелких суставов кистей, правого коленного сустава, субфебрильная температура, эритематозные высыпания на голенях, на лице, язвенный стоматит; лейкопения  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ; высокая иммунологическая активность; суточная протеинурия 0,02 г/сут, нормальный мочевой осадок. В анализах: антитела к ДНК 300 Ед/мл, АНФ 1/1280, С3 — 0,86 г/л. На МРТ коленных суставов асептический некроз мышц бедренных костей. Таким образом, у пациента отмечается высокая активность заболевания (SLEDAI-2K=14), высокая степень необратимых органических повреждений (ИП SLICC/ACR — 3 балла) за счет стероидного сахарного диабета и асептических некрозов четырех суставов, рецидивирующее течение СКВ. Длительность заболевания — 17 лет, ГК-зависимость (за 17 лет преднизолон не отменялся, максимальная доза 50 мг/сут, минимальная — 5 мг/сут; в течение последних 7 лет невозможность снижения дозы ГК менее 20 мг/сут). За период болезни проведена пульс-терапия метипредом в суммарной дозе 12,5 г, длительно получал сандиммун, неоднократно вводился ЦФ.

В декабре 2013 г. принято решение провести индукционную терапию МП 1000 мг и ЦФ 1000 мг, с последующим назначением БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение первого месяца с дальнейшим ежемесячным введением препарата). В течение 10 мес пациент получил 12 инфузий БЛМ по 800 мг, продолжал терапию преднизолоном, ММФ и плаквенилом. Как видно из рис. 1, степень активности СКВ снижалась начиная с 1-го месяца терапии, сохранялась на уровне 5–6 баллов по SLEDAI-2K за счет рецидивирующих высыпаний, лейкопении, иммунологической активности (высокого уровня антител к ДНК и снижения уровня С3-компонента комплемента). Начиная с 6-го месяца терапии была достигнута клиническая ремиссия СКВ, однако сохранялась иммунологическая активность за счет повышенного уровня антител к ДНК. Нормальные значения С3-фракции комплемента выявлялись уже на 2-м месяце от начала терапии и сохранялись в течение последующего наблюдения (см. рис. 2). Интересным

представляется повышение уровня лейкоцитов на фоне проводимого лечения (рис. 4) начиная с 5-го месяца терапии с сохранением на нормальном уровне в течение последующего периода. Антитела к ДНК оставались наиболее рефрактерными к проводимому лечению (см. рис. 3), однако к 9-му месяцу их уровень снизился в два раза: с 300 до 163 Ед/мл и далее до 40 Ед/мл к 10-му месяцу. Начиная с 5-го месяца принято решение о начале снижения дозы преднизолона, которая была уменьшена в 2 раза к 10-му месяцу.

Таким образом, за 10 мес терапии достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной иммунологической активности. Пациенту уменьшена доза преднизолона с 20 до 10 мг/сут, он продолжает получать ММФ по 1000 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут. Планируется продолжение инфузий БЛМ и дальнейшее уменьшение дозы ГК.

**Пациентка С.**, 28 лет, проживающая в г. Ярославле, поступила с диагнозом: СКВ, подострого по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K=12): поражение суставов (полиартрит мелких суставов кистей), кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания в виде «бабочки», язвенный стоматит, алопеция), гематологические нарушения (анемия), поражение почек, иммунологические нарушения (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента). ИП SLICC/ACR=0.

Из анамнеза: с 2003 г. после перенесенной ангины отметила повышенное выпадение волос, в течение нескольких месяцев сохранялась двусторонняя лимфаденопатия шейных лимфатических узлов. С августа 2005 г. появились скованность и ограничение движений в суставах запястья. К октябрю 2005 г. похудела на 4 кг, отмечались повышенное выпадение волос, артрит коленных суставов, боль в грудной клетке при вдохе и выдохе, эритематозные высыпания в виде «бабочки», лихорадка до 38 °С. Госпитализирована по месту жительства. Выявлены анемия до 60 г/л, лейкоцитоз, повышение СОЭ. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружен экссудативный плеврит. Установлен диагноз СКВ, активность 3. Назначен метипред 32 мг/сут, проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг трехкратно, плазмаферез 10 сеансов. На фоне лечения от-

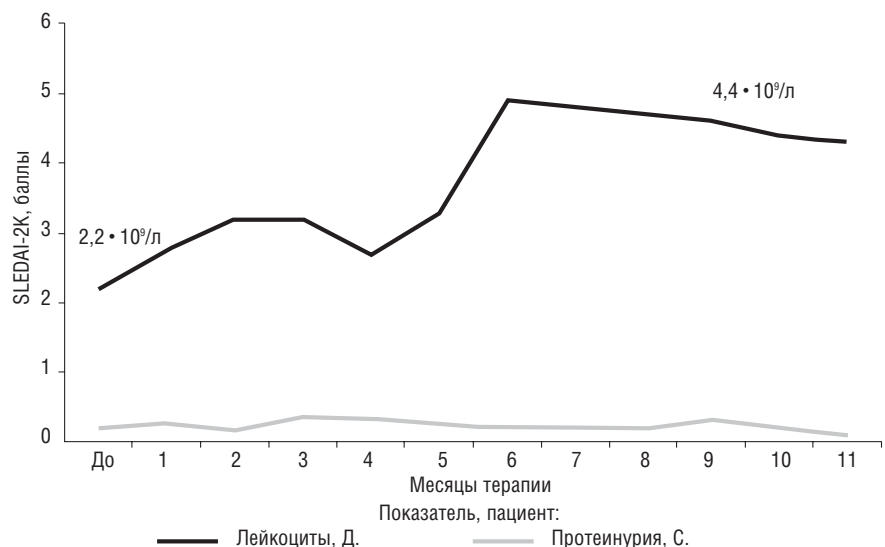


Рис. 4. Динамика уровня лейкоцитов в крови у пациента Д. и уровня протеинурии у пациентки С. на фоне терапии БЛМ

мечалась положительная динамика: купировались лихорадка, кожные проявления, артрит, перикардит. Постепенно снижала дозу метипреда до 6 мг/сут. На фоне этой дозы в 2006 г. — обострение СКВ: артрит коленных суставов, иммунологическая активность (АНФ 1/320, снижение уровня комплемента). Доза метипреда увеличена до 8 мг/сут, добавлен плаквенил 200 мг/сут. На этой терапии оставалась до 2012 г., состояние было стабильным. В январе 2012 г. — обострение СКВ: боль в грудной клетке, похудела на 4 кг, полиартрит, выявлена небольшая протеинурия 0,1–0,2 г/л в общем анализе мочи, высокая иммунологическая активность (АНФ, антитела к ДНК, антитела к Ro/SSA, СОЭ 64 мм/ч). Доза метипреда увеличена до 20 мг/сут. В марте 2012 г. госпитализирована в клинику ПМГМУ им. И.М. Сеченова. При обследовании: протеинурия 0,15 г/сут (см. рис. 4), незначительная эритроцитурия, лейкоцитурия, отмечалось снижение клубочковой фильтрации до 69 мл/мин, высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК 125 МЕ/мл). Проводилась терапия метипредом 16 мг/сут, пульс-терапия метипредом 1000 мг трехкратно, плазмаферез 4 сеанса, в последующем 6 мес принимала ММФ (отмена в связи с невозможностью приобретения). Состояние стабилизировалось, постепенно снижала дозу метипреда с 16 до 6 мг/сут. В сентябре 2013 г. — вновь ухудшение состояния, самостоятельно повысила дозу метипреда до 16 мг/сут и госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании: артрит межфаланговых суставов кистей, эритематозные высыпания на лице, язвенный стоматит, суточная протеинурия до 0,2 г/сут, эритроцитурия 6–8 в поле зрения, снижение клубочковой фильтрации до 39,9 мл/мин, повышенная иммунологическая активность (антитела к ДНК 247,6 Ед/мл, снижение уровня С3-компонента комплемента, АНФ 1/1280).

На момент госпитализации у пациентки отмечается высокая активность СКВ (SLEDAI-2K = 14 баллов), отсутствие необратимых органических повреждений (ИП SLICC/ACR = 0), рецидивирующее течение СКВ. Длительность заболевания — 7 лет, ГК-зависимость (за 7 лет ГК не отменялись, максимальная доза — 32 мг/сут, минимальная — 6 мг/сут), за период болезни проведена пульс-терапия в суммарной дозе 6 г 6-метилпреднизолона, 14 сеансов плазмафереза, в течение полугода принимала ММФ, постоянно — плаквенил 200–400 мг/сут.

В декабре 2013 г. начато лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение 1-го месяца с последующим ежемесячным введением препарата). В течение 10 мес пациентка получила 12 инфузий БЛМ по 800 мг, продолжала терапию метипредом, плаквенилом. Начиная с 3-го месяца терапии у пациентки не наблюдалось рецидивов кожно-слизистого и суставного синдромов (см. рис. 1). Суточная протеинурия не менялась в течение 10 мес терапии, оставаясь в пределах 0,2–0,3–0,2 г/л. За период наблюдения не отмечалось появления в моче активного мочевого осадка. Наблюдалось повышение клубочковой фильтрации начиная с 3-го месяца терапии до 85 мл/мин, в дальнейшем она оставалась на уровне 109–120 мл/мин. Отмечалась нормализация концентрации антител к ДНК (см. рис. 3) начиная со 2-го месяца терапии. На 4, 6, 10-м месяцах выявлялось повышение концентрации антител к ДНК (до 40–79 Ед/мл). Изначально сниженный уровень С3-компонента комплемента нормализовался на 2–3-м и 7–9-м месяцах, на остальных сроках наблюдения он был несколько снижен (см. рис. 2). С 3-го месяца ле-

чения начато снижение дозы метипреда с 16 до 6 мг/сут к 7-му месяцу терапии.

Таким образом, за 10 мес терапии у пациентки С. достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной персистирующей иммунологической активности. Доза метипреда уменьшена с 16 до 6 мг/сут, больная продолжает получать плаквенил 200 мг/сут. Планируется продолжение инфузий БЛМ и дальнейшее уменьшение дозы ГК.

### Обсуждение

БЛМ является первым ГИБП, разработанным для лечения СКВ. Проведенные клинические исследования доказали его эффективность. К настоящему времени в США около 5% пациентов, страдающих СКВ, получили одну и более инфузий БЛМ. 02.03.2012 г. БЛМ зарегистрирован в Российской Федерации. За последние два года уже накоплен некоторый российский опыт применения БЛМ в реальной клинической практике, имеется несколько зарубежных публикаций, свидетельствующих об эффективности этого препарата через 3, 12, 24 мес и даже 7 лет после начала лечения у пациентов с СКВ. **В каких же случаях следует использовать белимуаб?** В проведенных исследованиях наиболее частыми показаниями для его назначения были: полиартрит, кожно-слизистый синдром, высокая иммунологическая активность (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента [7–13]). Практически во всех работах в основном включались пациенты с недостаточной эффективностью ГК, ГХ и/или цитостатиков, частыми обострениями заболевания (рецидивирующе-ремиттирующим течением СКВ) [1–3, 7–14]. J. Yazdany и соавт. [11], A. Askanase и соавт. [12], C. Collins и соавт. [13] назначали БЛМ в 17% случаев при наличии у пациентов сочетания поражения кожи и слизистых оболочек, полиартрита и серозита. A. Dogia и соавт. [7] применяли БЛМ не только в случаях поражения суставов и серозных оболочек, но и при умеренно активном волчаночном нефрите. О возможности применения БЛМ при волчаночном нефрите с невыраженной протеинурией (0,2–1,6 г/сут) сообщают и I. Parodis и соавт. [14]. В описанных нами случаях пациенты имели все вышеперечисленные показания к назначению БЛМ. У них выявлялись полиартрит, поражение кожи и слизистых оболочек, во всех случаях наблюдалась высокая иммунологическая активность. В одном случае были гематологические нарушения в виде лейкопении, в другом — волчаночный нефрит с минимальной протеинурией и серозитом в анамнезе. У всех пациентов были длительная терапия ГК, недостаточная эффективность предшествующей терапии и рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ.

**Насколько может быть эффективен БЛМ при средней степени активности заболевания и недостаточной эффективности ГК?** A. Askanase и соавт. [12] отметили, что на 3-м месяце лечения эффект развивается у 47,8%, а к 6-му месяцу — у 58,2% больных. J. Yazdany и соавт. [13] доказали, что активность СКВ по SELENA-SLEDAI более значительно снижается к 6-му месяцу терапии (с 4,40 до 2,30). C. Collins и соавт. [11] также отмечают максимальный эффект к 6-му и 12-му месяцам от начала терапии. В описанных нами случаях улучшение развивалось уже на 3-м месяце терапии и сохранялось в течение последующего периода лечения у всех трех пациентов. Несмотря на то



что в большинстве исследований отмечается значительное снижение иммунологической активности на фоне терапии БЛМ, мы наблюдали относительную нормализацию уровней антител к ДНК и компонентов комплемента только у двух из трех больных. Вполне возможно, что полная нормализация этих показателей будет наблюдаться на более длительных сроках, как, например, в группе пациентов E. Ginzler и соавт. [15], отметивших нормализацию иммунологической активности через 7 лет от начала терапии БЛМ. Большим достоинством назначения БЛМ является возможность снижения дозы ГК [1–14]. У 449 пациентов с СКВ на фоне лечения БЛМ доза ГК была снижена на 25% через 2 года и на 55% через 7 лет [15]. Мы также получили возможность в двух случаях снизить дозу ГК на 50% за 6 мес терапии.

В заключение подчеркиваем, что лечение БЛМ оправдано и может привести к хорошим результатам при назначении этого препарата пациентам со средней степенью активности СКВ, с наличием полиартрита, серозита, пора-

жения кожи и слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным волчаночным нефритом без выраженного нарушения функции почек. Дополнительной мотивацией к назначению БЛМ могут быть неадекватно высокая доза ГК, рецидивирующее течение заболевания, недостаточная эффективность терапии и риск развития необратимых органных повреждений.

#### **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 получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidencebased systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1143–51. doi: 10.1002/art.24698
2. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. 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
3. Furie R, Petri M, Zamani E, 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
4. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/ucm246489.htm>
5. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;(3):33–40. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2013;(3):33–40 (In Russ.).]
6. Асеева ЕА, Цанян МЭ, Торгашина АВ. Перспективы анти-В-клеточной терапии системной красной волчанки. Фарматека. 2014;280:40–4 [Aseeva EA, Tsanyan ME, Torgashina AV. Prospects for anti-B cell therapy of systemic lupus erythematosus. *Farmateka.* 2014;280:40–4 (In Russ.).]
7. Doria A, Iaccarino L, Bettio S, et al. Belimumab reduces the frequency of flares in patients with refractory SLE: DATA from clinical practice setting. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):292–3. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
8. Cortes J, Marras C, Andreu JL, et al. Evolution of patients with systemic lupus erythematosus treated with Belimumab in clinical practice settings. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):291–2. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
9. Molta C, Collins CE, Narayanan S, et al. Outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in clinical practice settings: results from OBSERVE Study in the United States (U.S.). *Lupus.* 2013;22:18. Abstract supplement, The 10th International Congress on SLE, April 18–21 2013, Buenos Aires, Argentina.
10. Askanase A, Yazdany J, Molta C. Post-marketing experiences with Belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin.* 2014;40:507–17. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.007
11. Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guerrero J, et al. Post-marketing experience with belimumab in U.S. Lupus Centers: data from the Lupus Clinical Trials Consortium, Inc. (LCTC) National Patient Registry [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1605.
12. Askanase A, Reddy A, Buyon JP, et al. Favorable clinical response to belimumab at three months [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1574.
13. Collins C, Dall'Era M, Oglesby A, et al. 12-month outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: the observe study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1740.
14. Parodis I, Svenungsson E, Axelsson M, et al. Decreased disease activity and corticosteroid usage and no renal flares during belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):292–3. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
15. Ginzler E, Wallace D, Merill J. Disease control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(2):300–9. doi: 10.3899/jrheum.121368