

# Длительная терапия белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю.

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

Терапия системной красной волчанки (СКВ) остается трудной задачей. Длительное применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшает жизненный прогноз, но в то же время способствует накоплению необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, ухудшению качества жизни, инвалидизации, социальной дезадаптации, преждевременной летальности. Важными задачами терапии СКВ остаются предупреждение таких последствий, достижение и сохранение длительной ремиссии, уменьшение потребности в высоких и средних дозах ГК, чему способствовало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Белимумаб — первый ГИБП, одобренный для лечения СКВ. Накопленный опыт позволяет сделать выводы о его терапевтических свойствах и эффективности при определенном субтипе заболевания, однако возможность и безопасность длительного применения ГИБП изучены недостаточно.

В статье представлено три клинических случая успешного использования белимумаба на протяжении 9–10 лет.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты; белимумаб.

**Контакты:** Анна Александровна Меснянкина; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**Для ссылки:** Меснянкина АА, Асеева ЕА, Никишина НЮ. Длительная терапия белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(4):93–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-93-98

## Long-term belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus

Mesnyankina A.A., Aseeva E.A., Nikishina N. Yu.

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

Therapy of systemic lupus erythematosus (SLE) remains a difficult task. Long-term use of glucocorticoids (GC) and cytostatic drugs significantly improves the prognosis of life, but at the same time contributes to the accumulation of irreversible damage to the internal organs and, as a result, to the deterioration of the quality of life, disability, social disadaptation and premature mortality. Preventing such consequences, achieving and maintaining long-term remission and reducing the need in high and medium doses of GC remain important tasks in SLE therapy, which has been facilitated by introduction of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) into clinical practice. Belimumab is the first bDMARD to be approved for the treatment of SLE. The accumulated experience allows conclusions to be drawn about its therapeutic properties and efficacy in a specific subtype of the disease, but feasibility and safety of long-term use of bDMARDs have not been sufficiently investigated.

In this article, three clinical cases are presented in which belimumab was successfully used over a period of 9–10 years.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; belimumab.

**Contact:** Anna Aleksandrovna Mesnyankina; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**For reference:** Mesnyankina AA, Aseeva EA, Nikishina NYu. Long-term belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):93–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-93-98

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из немногих ревматических заболеваний, характеризующееся широким спектром проблем: рецидивирующее течение, гормональная зависимость, раннее развитие необратимых повреждений органов, незначительная частота достижения низкой активности и ремиссии [1–6]. В 2011 г. важным событием стало появление белимумаба (БЛМ) — первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), специально разработанного для лечения СКВ. БЛМ представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS), который является важнейшим цитокиновым компонентом регуляции 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 [7–10]. Результаты рандомизированных международных клинических исследований (РКИ) BLISS-52 [9] и BLISS-76 [8] продемонстрировали эффективность БЛМ у больных со средней и высокой степенью активности СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых, серозных оболочек и высокой иммунологической активностью [11]. В 2020 г. были опубликованы данные исследования BLISS-LN, которые показали, что БЛМ может улучшить почечную функцию у взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом (ВН) III, IV и V класса по сравнению с плацебо [12, 13] при использовании в качестве четвертого компонента терапии наряду с глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами и гидроксихлорохином (ГКХ) [14, 15].

В дальнейшем, в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC и BLISS-NEA, оценивалась долгосрочная безопасность препарата. Были показаны хорошая переносимость и прогрессирующее улучшение симптомов заболевания с течением времени [16, 17]. Кроме того, у пациентов, получавших БЛМ в течение 5–6 лет, не наблюдалось прогрессирования необратимых повреждений органов, что объяснялось стероидсберегающим эффектом ГИБП [17, 18]. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В. А. Насоновой) стал практически первым учреждением в Российской Федерации, в котором начиная с 2012 г. накоплен опыт применения БЛМ в реальной клинической практике у больных СКВ с различными клиническими проявлениями и высокой иммунологической активностью [19, 20].

Представляем описание 3 пациентов с СКВ, длительно (в течение 9–10 лет) получавших БЛМ и достигших медикаментозной ремиссии заболевания по DORIS (Definitions Of Remission In SLE – определение ремиссии, сформулированное Международной рабочей группой) [21].

### Клиническое наблюдение №1

**Пациентка Л.**, заболела в мае 2013 г. в возрасте 32 лет. Дебют заболевания с кожно-суставных проявлений: артрит мелких и крупных суставов, высыпания на коже лица по типу «бабочки», очаговая алопеция; определялась высокая иммунологическая активность: антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – 270 Ед/мл (при норме до 25 Ед/мл), гипокплементемия по С3- и С4-компонентам комплемента, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1:640, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) – 12 баллов. Проводилось лечение метилпреднизолоном (МП) 8 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут. На комиссии по назначению ГИБП с учетом молодого возраста больной, высокой клиничко-лабораторной активности, преимущественного поражения суставов и кожи было принято решение добавить к терапии БЛМ в дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц. Из-за высокой активности заболевания первые 4 инфузии проводились с премедикацией 6-МП 250 мг внутривенно (в/в) капельно с удовлетворительной переносимостью и эффективностью. Через 10 мес после начала терапии БЛМ (февраль 2014 г.) зарегистрировано обострение СКВ. Появились протеинурия до 0,4 г/л, изменение мочевого осадка; эритроцитурия до 10 в поле зрения (п/з), лейкоцитурия 15–25 в п/з, цилиндры 1–2 в п/з, без нарушений концентрационно-фильтрационной функции почек и снижения уровня общего белка крови, кроме того, больная жаловалась на одышку и учащенное сердцебиение.

Больная была госпитализирована, выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) с последующей консультацией кардиолога. Выявлены сочетанный митральный порок с недостаточностью 3-й степени, незначительное краевое уплотнение и утолщение створок и хорд митрального клапана, признаки перикардита и плеврита не обнаружены. Определялись также эндокардит Либмана–Сакса с формированием сочетанного митрального порока, миокардит. Диагноз: СКВ, подострого по началу течения, с поражением сердечно-сосудистой системы (эндокардит Либмана–Сакса с формированием сочетанного митрального порока, с преобладанием недостаточности 2–3-й степени, незначительный стеноз митрального клапана, аортальная недостаточность 0–1-й степени), поражение кожи (алопеция, эритематозные высыпания, фотосенсибилизация), суставов (артрит), почек (люпус-нефрит без нарушений кон-

центрационно-фильтрационной функции почек). Осложнения: заднекапсулярная катаракта, индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) – 1 балл.

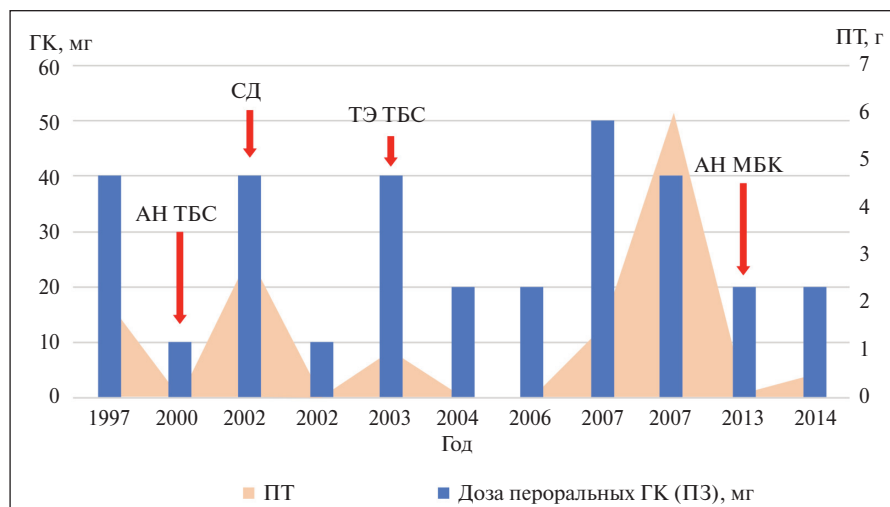
Принимая во внимание поражение почек и сердца, было решено провести пульс-терапию циклофосфаном 1000–800–800 мг с солюмедролом 1000–250–250 мг в/в капельно с последующим добавлением азатиоприна 150 мг/сут. Доза ГКХ (8 мг/сут) и ГКХ не менялась, пациентка продолжала получать ежемесячные инфузии БЛМ. К осени 2014 г. отмечалась нормализация мочевого осадка, сохранялись гнездная алопеция, иммунологические нарушения (анти-дсДНК – 44 Ед/мл, С3 – 0,89 г/л). В 2015 г. в связи с появлением протеинурии до 1 г/сут без изменения мочевого осадка азатиоприн заменен на микофенолата мофетил 1000 мг/сут, который пациентка использовала в течение 2 лет с последующей отменой ввиду достижения быстрого ответа на терапию и нормализации показателей анализов мочи. В последующем чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. К 2019 г. доза МП была снижена до 4 мг/сут. К 2022 г. при очередной консультации клиничко-лабораторных признаков активности СКВ не отмечалось, содержание анти-дсДНК, компонентов комплемента было в пределах нормы, АНФ – 1:160. Принято решение об отмене БЛМ. Через год после отмены ГИБП сохранялась ремиссия. Пациентка продолжает прием низких доз ГКХ (1 табл. в сутки) и ГКХ 200 мг/сут.

### Клиническое наблюдение №2

**Пациент Д.**, поступил с диагнозом: СКВ, острого по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K – 14 баллов): лихорадка, поражение суставов (полиартрит), кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания на голенях, на лице в зоне «бабочки», язвенный стоматит), гематологические (лейкопения), иммунологические (повышение концентрации анти-дсДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента) нарушения. ИП SLICC/ACR – 3 балла: стероидный сахарный диабет (СД), асептический некроз (АН) тазобедренных (ТБС) и коленных суставов.

Заболел остро в возрасте 23 лет (в 1997 г.), в дебюте – эритематозные высыпания, артралгии, алопеция, конституциональные нарушения (лихорадка, потеря массы тела), дистальный капиллярит. В 1998 г. впервые подтвержден диагноз СКВ, при обследовании определялись повышение уровня анти-дсДНК, АНФ – 1:1280, следовая протеинурия, лейкоцитурия. Назначены преднизолон (ПЗ) 20 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут, пульс-терапия 6-МП 2000 мг суммарно. На фоне лечения нормализовались температура тела, лабораторные показатели, исчезли кожные высыпания и капиллярит. Однако через 1 мес вновь возникли рецидивирующие высыпания на лице и груди. Доза ПЗ была повышена до 40 мг/сут, при постепенном ее снижении до 25 мг/сут отмечалась стойкая гипергликемия с нормализацией содержания глюкозы крови. В последующие 3 года чувствовал себя удовлетворительно, постепенно уменьшил дозу ПЗ до 10 мг/сут, принимал ГКХ 200 мг/сут.

В 2000 г. впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, терапия не менялась. Осенью того же года выявлен АН головок бедренных костей. В 2002 г. появились гематологические нарушения (лейкопения –  $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , анемия – 93 г/л, тромбоциты – 120 тыс.), протеинурия – 0,405 г/л. Получал циклофосфан (дозы неизвестны). Вновь отмечалось повышение уровня глюкозы крови до 9,3–10,8–18,2 ммоль/л



Обострения СКВ у пациента №2 по годам, доза ГК, назначавшихся внутрь и в виде пульс-терапии при обострениях. ПТ — пульс-терапия  
 Exacerbations of SLE in patient №2 by years, dose of orally prescribed GC and as pulse therapy for exacerbations. ПТ — pulse therapy

на фоне увеличения дозы ПЗ. Эндокринологом диагностирован вторичный стероидный СД средней степени тяжести, декомпенсированный, инсулинозависимый. В 2003 г. проведено тотальное эндопротезирование (ТЭ) обоих ТБС.

С 2006 г. наблюдались практически ежегодные обострения СКВ в виде эритематозных высыпаний на различных участках кожи, язвенного стоматита, полиартрита, гематологических нарушений, выраженной иммунологической активности (повышение содержания АНФ, анти-дсДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента). Это требовало проведения пульс-терапии 6-МП, увеличения дозы пероральных ГК до 40–50 мг/сут с последующим ее снижением до 15–20 мг/сут (см. рисунок). При дальнейших попытках уменьшить дозу ГК отмечалось обострение заболевания.

Очередное обострение — в 2013 г., когда возникли артрит мелких суставов кистей, субфебрильная температура, эритематозные высыпания на голенях, на лице, язвенный стоматит; лейкопения  $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , высокая иммунологическая активность, суточная протеинурия достигала 0,02 г/сут, мочевой осадок оставался нормальным. Выявлены анти-дсДНК 300 Ед/мл, АНФ 1/1280, С3 0,86 г/л. При магнитно-резонансной томографии коленных суставов обнаружен АН мышечков бедренных костей (МБК). Таким образом, у пациента отмечались высокая активность СКВ, рецидивирующее течение, необратимые органические повреждения (ИП SLICC/ACR — 3 балла) за счет стероидного СД и АН четырех суставов, рецидивирующее течение СКВ, глюкокортикоидная зависимость (максимальная доза ГК — 50 мг/сут, минимальная — 5 мг/сут; в течение последних 7 лет невозможность снижения дозы ГК < 20 мг/сут; пульс-терапия метипредом в суммарной дозе 12,5 г). В связи с этим было принято решение начать лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме.

Уже с 1-го месяца терапии БЛМ отмечалось снижение активности СКВ. В дальнейшем индекс SLEDAI-2K сохранялся на уровне 5–6 баллов, что было обусловлено рецидивирующими высыпаниями, лейкопенией, иммунологической активностью. С 6-го месяца терапии была достигнута клиническая ремиссия СКВ. Пациент продолжал лечение ПЗ с постепенным снижением

дозы до 5 мг/сут и ГКХ. В июле 2018 г. БЛМ был отменен. В 2019 г. после выраженного стресса зарегистрировано обострение СКВ и принято решение возобновить инфузии БЛМ, которые больной получает ежемесячно до настоящего времени. Это позволило снизить дозу ПЗ до 2,5 мг/сут.

### Клиническое наблюдение №3

**Пациентка Т.**, диагноз: СКВ, хронического по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K — 13 баллов), с поражением кожи (эритематозные высыпания), суставов (артрит, артралгии), серозных оболочек (перикардит), гематологическими (лейкопения) и иммунологическими (анти-дсДНК, гипоккомплементемия) нарушениями, АНФ+.

Дебют заболевания в 2005 г., в возрасте 35 лет, с артрита мелких и крупных суставов, лимфаденопатии, эритематозных высыпаний на открытых

участках тела, лейкопении ( $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ), склонности к тромбоцитопении (110 тыс.). Обращалась к гематологам, исключен лимфогранулематоз. В 2007 г. появилась протеинурия до 0,9 г/л, выявлены анти-дсДНК > 300 Ед/мл (при норме до 25 Ед/мл), нарастали гематологические нарушения: тромбоциты — 66 тыс., лейкоциты —  $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 102 г/л. Пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение, где было принято решение о начале терапии ритуксимабом (РТМ) 1000 мг с пульс-терапией 6-МП суммарно 2250 мг, циклофосфаном 1000 мг, получала перорально метипред по 16 мг/сут. На фоне применения ГИБП на 2-е сутки возникли высыпания по типу крапивницы, которые были купированы без дополнительной терапии в течение дня. Несмотря на лечение, нарастала протеинурия. Выполнена биопсия почек, выявлен IV класс нефрита (индекс активности, ИА — 7, индекс хронизации, ИХ — 3), что послужило поводом для ежемесячного введения 6-МП и циклофосфана по стандартной схеме с умеренным положительным эффектом. При повторной биопсии почки через год определялась картина мезангиального пролиферативного гломерулонефрита (тип 2, ИА — 3, ИХ — 3). Обнаружены анти-дсДНК 62,6 Ед/мл, АНФ 1:640, суточная протеинурия 0,13 г, незначительная эритроцитурия. При ЭхоКГ выявлен перикардит. К терапии добавлен азатиоприн 150 мг/сут (который принимает до настоящего времени), продолжала прием метипреда со снижением дозы до 2 таблеток в сутки.

В 2009–2013 гг. были зарегистрированы неоднократные обострения кожно-суставных проявлений СКВ, в связи с чем проводилась пульс-терапия ГК (до 1,5 г/сут), временно повышалась доза пероральных ГК до 3–4 таблеток в сутки с постепенным снижением до 2,5 таблетки в сутки. Таким образом, пациентка постоянно принимала внутрь ГК в средних дозах, неоднократно получала пульс-терапию МП (суммарно — около 17,25 г), циклофосфан (суммарно — 8 г).

В 2013 г. при очередной госпитализации комиссией по назначению ГИБП было принято решение о присоединении к терапии БЛМ, учитывая рецидивирующее течение СКВ, развитие аллергической реакции на РТМ и длительный прием ГК. На фоне терапии удалось постепенно установить контроль

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Результаты длительного применения БЛМ  
Results of long-term use of belimumab

| Источник                         | Число пациентов | Длительность наблюдения, годы | Основные выводы                                                                                                                                                                   | Частота обострений, % | Частота НЯ/СНЯ, % |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| F. Zhang и соавт., 2022 [22]     | 424             | 6                             | Благоприятный профиль безопасности. Доля ответивших на терапию и возможность снижения дозы ГК увеличивались при длительной терапии ГИБП                                           | 13,9                  | 84,7/ 22,6        |
| Y. Tanaka и соавт., 2023 [23]    | 71              | 7                             | Частота ответа на терапию прогрессивно возрастала по мере увеличения длительности применения ГИБП. Низкая частота возникновения новых необратимых органических повреждений        | 11                    | 98/32             |
| J.T. Merrill и соавт., 2012 [24] | 336             | 4                             | БЛМ можно назначать длительно, при этом наблюдается приемлемый профиль безопасности                                                                                               | Н/д                   | 97/19             |
| V. Strand и соавт., 2019 [25]    | 140             | 6                             | Длительная терапия БЛМ приводит к значимому уменьшению усталости и улучшению качества жизни                                                                                       | Н/д                   | Н/д               |
| H. Struemper и соавт., 2022 [27] | 268             | 6                             | Терапия БЛМ способствует значимому снижению численности различных субпопуляций В-лимфоцитов. Высокое исходное количество наивных В-клеток ассоциировано с хорошим ответом на ГИБП | Н/д                   | Н/д               |
| M.B. Urowitz и соавт., 2020 [26] | 181             | 6                             | Снижение риска развития необратимых органических повреждений на 60% при терапии БЛМ                                                                                               | Н/д                   | Н/д               |

**Примечание.** Н/д — нет данных; СНЯ — серьезные неблагоприятные явления.

над течением заболевания, безопасно уменьшить дозу пероральных ГК, устранить потребность в проведении пульс-терапии ГК и циклофосфаном. К 2015 г. определялась умеренная лейкопения ( $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ), анти-дсДНК —  $43,3 \text{ Ед/мл}$ , АНФ —  $1:320$ , СЗ —  $0,52 \text{ г/л}$ , С4 —  $0,06 \text{ г/л}$ , нарушений функции почек не выявлено, отмечались неярко выраженные эритематозные высыпания в области лица и артралгии, сохранялся незначительный перикардит.

Пациентка ежемесячно получала инфузии БЛМ с хорошей переносимостью, к 2020 г. доза метипреда снижена до  $4 \text{ мг/сут}$ , а с 2022 г. — до  $2 \text{ мг/сут}$ , продолжала прием азатиоприна  $150 \text{ мг/сут}$ . Обострений, требовавших госпитализации, не было. В 2022 г. анти-дсДНК, СЗ, С4 — в пределах нормы, лейкопения —  $3,29 \cdot 10^9/\text{л}$ , сохранялись незначительные остаточные явления перикардита, других клинических проявлений СКВ не выявлено. Пациентка продолжает получать инфузии ГИБП.

**Обсуждение.** Клинические исследования, посвященные применению БЛМ при СКВ, как правило, включали оценку долгосрочной эффективности терапии (см. таблицу). В трех работах конечными точками являлись оценка безопасности, ответа на терапию, обострений и дозы пероральных ГК. Так, F. Zhang и соавт. [22] проанализировали данные 424 пациентов и оценили долгосрочные эффекты БЛМ при наблюдении до 6 лет. Завершили исследование 215 (50,7%) из этих больных. У 359 (84,7%) пациентов наблюдались нежелательные явления (НЯ), в том числе у 96 (22,6%) — серьезные (постинфузионные реакции, развитие опоясывающего герпеса, по 1 случаю папиллярного рака щитовидной железы и рака влагалища). При более длительном применении БЛМ доля ответивших на терапию прогрессивно увеличивалась, а доза пероральных ГК — снижалась. Тяжелые обострения зарегистрированы у 55 (13,9%) из 396 пациентов. Сходные результаты были получены в исследовании Y. Tanaka и соавт. [23], включавшем

71 пациента. Дополнительно автор подчеркнул, что новых необратимых органических повреждений на фоне долгосрочной терапии БЛМ практически не отмечалось. В 4-летнее наблюдение J.T. Merrill и соавт. [24] вошло 336 пациентов. Наиболее частыми НЯ были артралгии, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, усталость и тошнота. Серьезные инфузионные реакции возникали редко, их частота была сопоставима с таковой в группе плацебо. Был сделан вывод, что терапию БЛМ можно проводить длительно с приемлемым профилем безопасности.

V. Strand и соавт. [25] обобщили данные 140 пациентов, получавших БЛМ в течение 6 лет, и указали на улучшение качества жизни и уменьшение усталости на фоне данной терапии.

M.B. Urowitz и соавт. [26] сравнивали прогрессирование поражения органов у 181 пациента, получавшего БЛМ и стандартную терапию ГК. На фоне лечения БЛМ отмечалось снижение риска развития необратимых органических повреждений на 60% при наблюдении более 5 лет. R.F. van Vollenhoven и соавт. [17] также сообщили об отсутствии нарастания ИП у 57 (87,7%) из 65 пациентов, применявших БЛМ в ходе 8-летнего исследования

Целью работы H. Struemper и соавт. [27] являлось изучение динамики субпопуляций В-лимфоцитов при непрерывной терапии БЛМ. По сравнению с исходным уровнем за 6 лет количество наивных В-клеток и плазматических клеток (ПК) снизилось на 83–92%, В-клеток памяти — на 67%, короткоживущих ПК и В-клеток — на 40–50%. Более высокое исходное количество наивных В-клеток ассоциировалось с хорошим ответом на терапию, в то время как повышенное исходное число короткоживущих ПК — с более низкой частотой ответа на БЛМ.

Длительность терапии БЛМ у наших пациентов составляла 9, 10 и 9 лет соответственно, у 2 из них ежемесячные инфузии

продолжаются. У всех больных в разное время достигнут стойкий ответ на терапию. Наблюдение продемонстрировало необходимость длительной терапии ГИБП у таких пациентов, что связано с часто рецидивирующим течением СКВ и потребностью в постоянном приеме средних доз ГК. Благодаря ежемесячным инфузиям удалось безопасно снизить дозу ГК у больных со стероидзависимым течением СКВ, что соответствует концепции «Treat-to-Target». Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости длительного регулярного применения БЛМ у таких больных, динамического наблюдения для более точной оценки эффективности лечения, прогнозирования исходов и сроков терапии ГИБП. Переносимость лечения была удовлетворительной у всех пациентов, не выявлено постинфузионных реакций, как и подтвержденных данных о развитии необратимых органных повреждений на фоне терапии БЛМ. Поскольку пациенты, как правило, получали ГИБП по месту жительства и не было фиксированных дат контрольных явок в НИИР им В.А.Насоновой, мы не располагаем сведениями о развитии легких НЯ. Однако, как показал опрос пациентов, не было тяжелых НЯ, повлекших за собой госпитализацию.

У пациентки №3, дважды переболевшей COVID-19 легкого течения, не потребовалось усиления терапии СКВ.

У пациентки №1, несмотря на инициацию терапии БЛМ, через 10 мес были зарегистрированы признаки поражения почек, что закономерно привело к назначению цитостатической терапии с быстрым достижением эффекта. Однако ввиду продолжающихся инфузий ГИБП принято решение сохранить среднюю дозу пероральных ГК с последующим ее снижением, а в ходе дальнейшего наблюдения курс цитостатической терапии был ограничен несколькими годами. В последующие 7 лет на фоне непрерывных инфузий БЛМ обострений заболевания не возникало, отмечалась полная нормализация иммунологических показателей СКВ, что позволило использовать только низкие дозы ГК и ГКХ.

**Заключение.** Длительность терапии БЛМ в каждом случае должна определяться индивидуально, в зависимости от течения заболевания и ответа на терапию. Полученные нами результаты продемонстрировали безопасность, эффективность и целесообразность назначения БЛМ в течение нескольких лет пациентам со стероидзависимым рецидивирующим течением СКВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zen M, Gatto M, Nalotto L, et al. The management of systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Remission. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):454-458.
- Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1467-72.
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):345-51. doi: 10.1097/00002281-200109000-00002.
- Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
- Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidencebased systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
- 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 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
- 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 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
- FDA approves Benlysta to treat lupus. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/ucm246489.htm>
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бенлиста, ЛП-001557-081116. [Instructions for the use of the drug for medical use Benlista, LP-001557-081116].
- Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010. Epub 2017 Jan 29.
- NCT01639339 <https://clinicaltrials.gov>
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al. Long-Term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jun;70(6):868-877. doi: 10.1002/art.40439. Epub 2018 Apr 25.
- Van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, 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 Feb 1;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279.
- Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119. Epub 2016 Mar 1.
- 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. [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*. 2016;54(1):31-37. (In Russ.)].
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):329-335. (In Russ.)].
- Van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in

SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov; 8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.

22. Zhang F, Zheng J, Li Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years. *RMD Open*. 2022 Apr;8(1): e001669. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001669.

23. Tanaka Y, Curtis P, DeRose K, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in Japanese patients with SLE: A 7-year open-label continuation study. *Mod Rheumatol*.

2023 Jan 3;33(1):122-133. doi: 10.1093/mr/roab125.

24. 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 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.

25. Strand V, Berry P, Lin X, et al. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):829-838. doi: 10.1002/acr.23788.

Epub 2019 Apr 29.

26. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: a post hoc longitudinal study. *Lupus Sci Med*. 2020 Oct;7(1):e000412. doi: 10.1136/lupus-2020-000412.

27. Struempfer H, Kurtinecz M, Edwards L, et al. Reductions in circulating B cell subsets and immunoglobulin G levels with long-term belimumab treatment in patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2022 Feb;9(1):e000499. doi: 10.1136/lupus-2021-000499.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.03.2024/14.05.2024/15.05.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>