

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛИМУМАБА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.А.Асеева, С.К.Соловьев, А.А.Меснянкина, С.И.Глухова, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

За последние десятилетия благодаря рациональному применению глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (ЦТ) в лечении СКВ достигнут большой прогресс, но в то же время у значительной части пациентов наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение, прогрессирование заболевания с развитием необратимых органных повреждений. Проведено исследование по оценке эффективности и безопасности БЛМ (белимумаб) в дозе 10 мг/кг веса у 16 пациентов СКВ со средней и высокой активностью и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике. Эффективность терапии отмечена через 12 месяцев у 62% пациентов, подтвержден стероидосберегающий эффект БЛМ. Нежелательные явления были редкими. Сезонная заболеваемость ОРВИ была не выше, чем в популяции.

Ключевые слова: системная красная волчанка, белимумаб.

Системная красная волчанка (СКВ) потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно-важных органов и чрезвычайно разнообразием клинических проявлений [1, 2]. За последние десятилетия благодаря рациональному применению глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (ЦТ) в лечении СКВ достигнут большой прогресс, десятилетняя выживаемость превышает 90%. Несмотря на проводимое лечение у значительной части пациентов наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение, прогрессирование заболевания с развитием необратимых органных повреждений [3-5]. Исследование иммунопатогенеза продемонстрировало ключевое значение В-лимфоцитов в развитии СКВ, и способствовало созданию «таргетных» моноклональных антител, блокирующих функцию и стимулирующих апоптоз некоторых субпопуляций В-лимфоцитов [6]. Первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), одобренным FDA в 2011 г. для лечения СКВ, стал Белимумаб (Belimumab, Benlista®, GSK) [7]. Он представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцитстимулирующему 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-клеточ-

ной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител [6, 7].

Цель: оценить эффективность и безопасность БЛМ (Бенлисты) в дозе 10 мг/кг веса у пациентов с СКВ со средней и высокой активностью и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования. В исследование включены пациенты с СКВ, соответствующие критериям SLICC 2012г., подписавшие информированное согласие. Критериями включения были: возраст ≥ 18 лет; активность СКВ средней и высокой степени по SLEDAI 2 K от 6 до 19 баллов; наличие антител к ДНК ≥ 40 Ед/мл, определявшихся методом Elisa или антинуклеарного фактора АНФ (Her2) $\geq 1:160$ h, p или снижение уровня одного или нескольких компонентов комплемента (С3, С4); стабильная доза сопутствующей терапии (ГК и ЦТ и/или аминохинолиновых препаратов) в течение не менее 60 дней до включения в исследование. Не включались пациенты с активным волчаночным нефритом, тяжелым поражением центральной нервной системы (судороги, психоз, кома, поперечный миелит), гематологическим кризом, с выраженной сопутствующей патологией, инфекционными заболеваниями, непереносимостью ГИБП в анамнезе, беременные женщины. БЛМ вводился в/в капельно в дозе 10 мг/кг веса в течение 1 часа согласно инструкции фирмы-производителя на 0, 14 и 28 день и в дальнейшем каждые 4 недели. Ежемесячно проводилась общая оценка активности болезни врачом по

ВАШ (от 0 до 30 мм, где 0 – нет активности заболевания, 30 – максимально возможная активность); определялась активность СКВ по индексу SLEDAI 2K (0 – нет активности, 1-5 – низкая, 6-10 – средняя, 11-19 – высокая и более 20 – очень высокая активность). Исходно, а также через 6 и 12 месяцев оценивался индекс повреждения (ИП) SLICC. Данные интегрировались в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы Statistica v. 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В исследование включено 16 пациентов с СКВ (14 женщин и 2 мужчин), молодого возраста – в среднем $33,3 \pm 7,5$ лет, с длительностью заболевания $70,9 \pm 41,7$ месяцев. На момент начала наблюдения у десяти пациентов наблюдалась средняя степень активности заболевания, у 6 – высокая, среднее значение индекса SLEDAI 2K составило $9,3 \pm 3,2$ ($M \pm \sigma$) баллов. Все пациенты имели рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, среднее число обострений за период болезни составило $5,0 \pm 4,0$ ($M \pm \sigma$). Среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи ($n=16$ человек) и слизистых ($n=9$), преимущественно очаговая алопеция наблюдалась у 4 и диффузная у 1 больного. У 6 пациентов выявлялся полиартрит на момент начала наблюдения, у остальных поражение суставов имелось в анамнезе. Достаточно редкими были такие проявления СКВ как: лихорадка до 38°C ($n=1$), головная боль ($n=1$), лейкопения до $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ($n=1$), поражение почек в виде персистирующей протеинурии до $0,26$ г/сутки и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до $38,8$ мл/мин ($n=1$). АНФ и гипокомплементемия выявлялись в 100% случаев, антитела к ДНК в титрах от $55,4$ до 300 Ед/мл (при норме $0-20$ Ед/мл.) обнаружены у 13 из 16 пациентов (81%). Содержание С3 компонента комплемента было снижено менее $0,9$ г/л (при норме $0,9-1,8$ г/л) у 13, С4 менее $0,1$ г/л (при норме $0,1-0,4$ г/л) – у 7 больных. У трех пациентов выявлялся высокий титр антител к Ro/SS-A (анти Ro/SS-A) до 200 Ед/мл, в одном случае – изолированный положительный тест Кумбса. У двух пациенток диагностировано поражение кожи по типу подострой кожной волчанки с классическими кольцевидными эритематозными высыпаниями, высокими титрами АНФ, антител к ДНК и анти Ro/SS-A. В одном случае эти проявления СКВ сочетались с полиартритом, в другом – с диффузной алопецией. Необратимые органические повреждения выявлены у 9 больных: у 5 – катаракта, у 2 – изменения сетчатки, у 5 – асептические некрозы крупных суставов, у 1 – сахарный диабет,

у 1 – остеопороз с переломами. У четырех пациентов было сочетание нескольких необратимых органических повреждений. В анамнезе все пациенты получали пероральные ГК и гидроксихлорохин, в/в вводился 6-метилпреднизолон, назначались ЦТ (циклофосфан, мофетила микофенолат, циклоспорином А и азатиоприн); 5 пациентам проводилась терапия ритуксимабом, и 5 – плазмаферез. При назначении БЛМ пациенты оставались на терапии пероральными ГК в средней дозе $14,5 \pm 4,4$ мг в сутки в пересчете на преднизолон и гидроксихлорохин $200-400$ мг/сутки; трое получали дополнительно азатиоприн $100-150$ мг/сутки, один – мофетила микофенолат 1000 мг/сутки.

Влияние на активность заболевания. Активность заболевания по SLEDAI 2K в целом по группе достоверно снизилась (рис. 1) уже через месяц от начала лечения с $9,31 \pm 3,21$ до $6,25 \pm 2,80$ ($P < 0.04$). В течение последующих 8 месяцев индекс практически не менялся и оставался на уровне средней степени активности заболевания, лишь после 10 месяца лечения среднее значение SLEDAI 2 K соответствовало низкой активности СКВ. У шестерых пациентов наблюдалось снижение индекса SLEDAI 2 K до 4 баллов к 2-4 месяцам лечения и в дальнейшем сохранялась лишь иммунологическая активность без клинических проявлений СКВ. Общая оценка активности болезни врачом по ВАШ за первый месяц достоверно снизилась с $19,25 \pm 6,60$ ($M \pm \sigma$) до $13,68 \pm 3,97$ мм ($P < 0.01$) и достигла минимума к 10-му месяцу терапии ($8,28 \pm 6,87$) мм. Не наблюдалось нарастания ИП в целом по группе за 12 месяцев лечения.

В целом по группе достоверное снижение уровня антител к ДНК (рис.2) отмечалось лишь с 5-го месяца лечения ($P < 0,04$). Практически в 2,5 раза снизились антитела к ДНК к 6-му месяцу и в 5 раз с 12-месяцу, в среднем по группе оставались практически в два раза выше нормы. В целом по группе достоверное увеличение уровня С3 компонента комплемента не наблюдалось в течение всего периода наблюдения. Однако к 12-му месяцу лечения у двух из 13 пациентов он нормализовался. Уровень С4 компонента комплемента достоверно увеличился, начиная с 3-го месяца терапии и достиг нормы в среднем по группе к 6-му месяцу лечения ($0,1 \pm 0,06$ г/л). У 6 пациентов СКВ через 12 месяцев наблюдалась клиническая ремиссия заболевания, с сохранением незначительной иммунологической активности (повышение уровня антител к ДНК и снижение концентрации С4 фракции комплемента). У 4 сохранялась незначительная активность заболевания за счет полиартралгий, небольших кожных высыпаний на

лице, иммунологической активности. У пациента с изначальной лейкопенией до $2,2 \times 10^9/\text{л}$ число лейкоцитов нормализовалось до $4,4 \times 10^9/\text{л}$, начиная с 5-го месяца терапии. У пациентки с персистирующей протеинурией и сниженной СКФ суточная протеинурия не менялась в течение 10 месяцев терапии, оставаясь в пределах 0,2-0,3-0,2 г/л. За период наблюдения не отмечалось появления в моче активного мочевого осадка. Начиная с 3-го месяца терапии, увеличилась СКФ до 85 мл/мин, и в дальнейшем она оставалась на уровне 120-109 мл/мин.

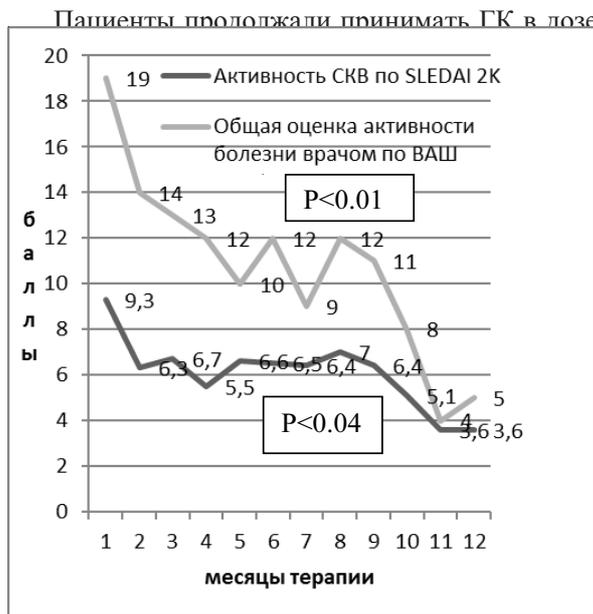


Рис. 1. Динамика активности СКВ

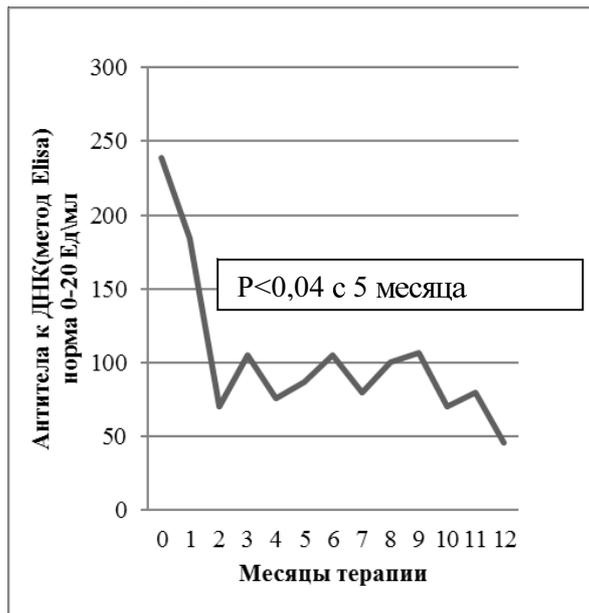


Рис. 2. Динамика антител к ДНК

– мофетила микофенолат 1000 мг/сутки, двое – азатиоприн 100 мг/сутки, один – лефлунамид 20 мг/сутки. Средняя доза ГК во всей группе достоверно снижалась, начиная с 6-го месяца с $14,5 \pm 4,4$ мг/сутки до $12,6 \pm 3,6$ мг/сутки ($p < 0,03$) и достигла $8,6 \pm 2,3$ мг/сутки после года лечения. У 6 пациентов к этому времени удалось снизить дозу ГК на 50% к 12-му месяцу лечения белимумабом. Нежелательные явления (НЯ): на фоне терапии БЛМ наблюдались у 4 пациентов. У одной из них на следующий день после первой инфузии препарата возникла отечность лица, затем геморрагическая сыпь на верхних и нижних конечностях. Состояние было расценено как аллергическая реакция, геморрагическая сыпь – как результат одновременного приема варфарина. Две пациентки отмечали апатию, повышенную утомляемость, плохое настроение с начала применения препарата. У одной больной на следующий день после каждой инфузии препарата начиналась диарея, которая купировалась в течение трех последующих дней. И еще у одной больной через 12 месяцев от начала лечения был выявлен генитальный папилломатоз. Ни в одном случае не наблюдалось учащение инфекционных заболеваний в течение года. Сезонная заболеваемость ОРВИ была не выше, чем в популяции.

Выводы:

1. БЛМ зарекомендовал себя как достаточно эффективный и безопасный препарат в дозе 10 мг/кг у пациентов СКВ со средней и высокой степенями активности и глюкокортикоидной зависимостью в реальной клинической практике.
2. На фоне лечения БЛМ клиническая активность СКВ снизилась, начиная с 1-го месяца терапии ($P < 0,01$), и достигла минимума к 10-му месяцу терапии. Иммунологическая активность снилась, начиная с 5-го месяца лечения, за счет снижения уровня антител к ДНК и увеличения фракции С4 компонента комплемента. БЛМ не оказал влияния на фракцию С3 компонента комплемента.
3. БЛМ оказал стероидосберегающий эффект. У 6 пациентов удалось снизить дозу ГК на 50% к 12-му месяцу лечения БЛМ, в целом по группе отмечалось достоверное снижение дозы ГК, начиная с 6-го месяца терапии.
4. На фоне лечения БЛМ не отмечено нарастание повреждения внутренних органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merkel P.A. Systemic lupus erythematosus/ Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J (eds) // Cecil Essentials of Medicine, 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders-2004.- P. 745–749.
2. Rahman A., Isenberg D.A. / Systemic lupus erythematosus. // N Engl J Med.- 2008-Vol.358-P.929–

- 39.
- Eder L., Urowitz M.B., Gladman D.D./ Damage in lupus patients—what have we learned so far?// Lupus - 2013-Vol. 22-P.1225–1231
 - Petri M., Purvey S., Fang H, Magder L.S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins. Lupus Cohort. Arthritis Rheum 2012;64:4021-8.
 - Manger K., Manger B., Repp R. [et al.] Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2002;61;1065-1070
 - Ding C., Foote S., Jones G. B-Cell-Targeted Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. An Update. Biodrugs 2008; 22 (4): 239-249.
 - Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE. [et al.] Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721-31.

USE OF BELIMUMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE REAL TIME CLINICAL PRACTICE

Aseeva E.A., Solovev S.K., Mesnyankina A.A., Gluhova S.I., Nasonov E.L.

V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology (FSBSI “V.A.Nasonova SRI R”), Moscow, Russian Federation

Over the last decades, due to the rational use of glucocorticosteroids (GC) and cytostatics (CS) in SLE treatment, great progress has been made, but at the same time in a large number of patients, recurrent and remitting progression is evident, disease progressing followed by development of irreversible organ impairments. Sixteen patients with SLE with moderate to severe activity and glucocorticosteroid dependence in the real time clinical practice were included in the study to evaluate the efficacy and safety of belimumab (BLM) in a dose of 10mg/kg. The therapy with BLM was effective in 62% patients treated for 12 months. Steroid-sparing effect of BLM was confirmed. Adverse events were rare. Seasonal ARVI prevalence was not higher than that in the population.

Keywords: systemic lupus erythematosus, belimumab.

ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ

¹Т.Ю.Афанасьева, ¹А.М.Гимадеева, ²М.А.Афанасьева,
²Е.В.Сухорукова, ^{1,2}Д.И.Абдулганиева, ^{1,2}С.А.Лапшина

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г.Казань, Российская Федерация

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г.Казань, Российская Федерация

Цель работы – оценить взаимосвязь психологического состояния пациента с анкилозирующим спондилитом (АС) с особенностями течения заболевания. Пациенты с малой (<5 лет) и большой (>10 лет) длительностью АС, мужчины, жители города, лица с более высоким уровнем образования, с более высокой степенью активности и функциональных ограничений более подвержены депрессивным и тревожным состояниям, что сказывается на их приверженности лечению.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, психологическое состояние, тревога и депрессия.

Введение. Согласно современной стратегии терапии спондилоартритов пациент должен принимать активное участие в процессе лечения [1]. При этом известие о хроническом заболевании в молодом возрасте может приво-

дить к развитию депрессии [2, 3]. Соответственно, психологическое состояние пациента с анкилозирующим спондилитом (АС) является важной составляющей успешной терапии [4].