

Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите

Козловская Н.Л.^{1,2}, Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15;

³Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А; ⁴Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

За последние 50 лет удалось существенно улучшить выживаемость больных системной красной волчанкой (СКВ), однако необходимо создание нового поколения препаратов для терапии волчаночного нефрита (ВН), развитие которого не менее чем у 50% больных СКВ является одним из основных факторов высокого риска летальности. Международное клиническое исследование BLISS-LN продемонстрировало высокую частоту достижения и сохранения почечного ответа (ПО), подтвержденную более высокой частотой достижения ПО первичной эффективности и полного почечного ответа при применении белимумаба (БЛМ) в дополнение к стандартной терапии (СТ) по сравнению с одной СТ у пациентов с волчаночным нефритом (ВН). При применении БЛМ наблюдалось статистически значимое снижение риска развития нежелательных явлений со стороны почек (в частности, ухудшения функции почек) или смертельного исхода в течение 104 нед по сравнению с плацебо. Улучшение исходов ВН было достигнуто в условиях долгосрочного уменьшения применения глюкокортикоидов после индукционной фазы. При терапии БЛМ отмечалось также снижение общей активности СКВ, уменьшение числа тяжелых обострений и улучшение показателей серологических маркеров. Соотношение «польза/риск» при использовании БЛМ в сочетании со СТ для лечения ВН было благоприятным. БЛМ может быть рекомендован для терапии ВН в комбинации со стандартными методами лечения с целью достижения и поддержания ремиссии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; анти-В-клеточная терапия; волчаночный нефрит; белимумаб.

Контакты: Наталья Львовна Козловская; nkozlovskaya@yandex.ru

Для ссылки: Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА. Перспективы применения белимумаба при волчаночном нефрите. Современная ревматология. 2021;15(4):94–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-94-100

Prospects for the use of belimumab in lupus nephritis

Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Soloviev S.K.³, Aseeva E.A.⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²«A.K. Yeramishantsev City Clinical hospital of Moscow City Health Department», Moscow; ³JSC Group of companies MEDSI, Moscow; ⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²15, Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

³3A, Gruzinskiy Lane, Moscow 123056, Russia; ⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Over the past 50 years the survival rate of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) significantly improved, however, it is necessary to develop a new generation of drugs for the treatment of lupus nephritis (LN), the development of which is one of the main factors of high mortality risk in at least 50% of SLE patients. The international clinical trial BLISS-LN has demonstrated a high rate of achievement and maintenance of renal response (RR), confirmed by a higher rate of achievement of RR primary efficacy and complete renal response when using belimumab (BLM) in addition to standard therapy (ST) compared to ST alone in patients with LN. When using BLM, there was a statistically significant reduction in the risk of developing adverse renal events (in particular, deterioration of renal function) or death within 104 weeks compared with placebo. Improvement in LN outcomes was achieved in the setting of long-term reduction in glucocorticoids use after the induction phase. With BLM therapy, there was also a decrease in the total activity of SLE, a decrease in the number of severe exacerbations, and an improvement in serological markers. The benefit/risk ratio of BLM in combination with ST for LN treatment was favorable. BLM can be recommended for LN therapy in combination with standard treatment methods in order to achieve and maintain remission.

Key words: systemic lupus erythematosus; anti-B cell therapy; lupus nephritis; belimumab.

Contact: Natalya Lvovna Kozlovskaya; nkozlovskaya@yandex.ru

For reference: Kozlovskaya NL, Soloviev SK, Aseeva EA. Prospects for the use of belimumab in lupus nephritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):94–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-94-100

За последние 50 лет благодаря достижениям фармако-терапии удалось существенно улучшить выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), хотя ее лечение остается трудной задачей. Сложные и тонкие взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев патогенеза СКВ не позволяют даже теоретически предположить, что какое-то одно лекарственное средство будет способно полностью контролировать это заболевание [1, 2]. Существующие сегодня методы лечения СКВ достаточно эффективны, однако их применение нередко ограничено развитием серьезных осложнений и побочных эффектов. Так, у страдающих СКВ молодых женщин терапия циклофосфамидом (ЦФ) может иметь опасные краткосрочные и долгосрочные последствия в виде нарушения фертильности, тератогенного и канцерогенного эффекта. А длительное использование глюкокортикоидов (ГК) даже в низких дозах ведет к развитию тяжелых повреждений органов [3]. Необходимость создания нового поколения препаратов обусловлена также не решенной до настоящего времени проблемой терапии волчаночного нефрита (ВН), который не менее чем у 50% больных СКВ является одним из основных факторов высокого риска летальности [4, 5].

Самым перспективным направлением лечения СКВ является применение так называемых таргетных препаратов, в частности генно-инженерных биологических препаратов [6]. Мишенью для новых методов лечения служат В-лимфоциты, играющие центральную роль в патогенезе СКВ. В-клетки участвуют в продукции патогенных аутоантител, цитокинов и презентации антигена. Установлено, что потеря самопереносимости в развитии В-клеток запускает каскад аутоиммунных реакций. Кроме того, В-клетки играют ключевую роль в активации Т-клеток, выступая в качестве антигенпрезентирующих клеток, и вносят важный вклад в синтез как про-, так и противовоспалительных цитокинов [7–12]. Вместе с тем потеря толерантности при СКВ зависит от множества патогенных клеточных функций и не связана напрямую с В-клетками, поэтому терапия, направленная на В-клетки, может быть неэффективной у отдельных групп пациентов. Так, дендритные клетки, которые трансформируются из толерогенных в иммуногенные, вряд ли будут являться мишенью для анти-В-клеточной терапии [13].

Белимуаб в лечении СКВ

В настоящее время единственным хорошо изученным анти-В-клеточным препаратом, применяемым для лечения СКВ, является белимуаб (БЛМ) – моноклональное антитело (mAb) класса IgG1 λ человека, блокирующее фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF), также известный как стимулятор В-лимфоцитов (B-lymphocyte stimulator, BLyS). BAFF, продуцируемый клетками миелоидного ряда, считается жизненно важным фактором выживания и дифференцировки В-клеток [14–16]. Экспериментально доказано, что деплеция гена BAFF предотвращает развитие заболевания у мышей с предрасположенностью к СКВ, а фармакологическая нейтрализация BAFF у таких животных улучшает течение болезни [17–20]. У пациентов с СКВ уровень BAFF выше, чем у здоровых лиц (контроль), и коррелирует с активностью заболевания [21, 22]. БЛМ связывается с растворимым BAFF, предотвращая связывание BAFF с его тремя рецепторами В-клеток: TAC1, BCMA и BR3 [20, 23, 24]. БЛМ был специально создан для терапии

СКВ, разрешен для применения у взрослых и детей в 2011 и 2019 гг. соответственно и стал первым препаратом для лечения СКВ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, (Food and Drug Administration, FDA) за последние более чем 50 лет.

Эффективность БЛМ изучалась в двух крупных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: BLISS-52 (n=865) и BLISS-76 (n=819) [25, 26]. В каждое РКИ отбирали пациентов с СКВ со средней и высокой активностью, за исключением больных с активным поражением ЦНС или нефритом, которые в дополнение к стандартной терапии (СТ) получали инфузии БЛМ 1 или 10 мг/кг либо плацебо на неделях 0, 2, 4, а затем каждые 4 нед. Все пациенты использовали стабильные дозы ГК, нестероидных противовоспалительных, противомалярийных препаратов и иммунодепрессантов в течение 30 дней до начала исследования. Три группы в обоих исследованиях были сопоставимы по среднесуточной дозе ГК, доле пациентов, принимавших ГК >7,5 мг/сут, и частоте применения азатиоприна (АЗА), метотрексата (МТ) и микофенолата мофетила (ММФ). В исследовании BLISS-52 к 52-й неделе оказалось, что в группах пациентов, получавших БЛМ 1 или 10 мг/кг, был достигнут статистически значимо лучший ответ по SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus response index), чем в группе плацебо: 51% (p=0,0189) и 58% (p=0,0024) соответственно по сравнению с плацебо – 44%. Кроме того, в группе БЛМ 10 мг/кг зафиксированы значительное увеличение среднего времени до первого обострения, а также стероидосберегающий эффект (p=0,0036 и 0,0032 соответственно).

В BLISS-76 ответ SRI на 52-й неделе также был выше в группе БЛМ 10 мг/кг, чем в группе плацебо (43,2% против 33,5%; p=0,017). Учитывая успех этих двух РКИ III фазы с внутривенными (в/в) инфузиями БЛМ, подкожная форма БЛМ была оценена в другом двойном слепом РКИ III фазы – BLISS-SC. В этом исследовании пациенты (n=836) получали СТ и либо БЛМ 200 мг подкожно каждую неделю, либо плацебо, и первичным результатом был ответ SRI-4 на 52-й неделе. Вторичными конечными точками являлись время до первого обострения и уменьшение использования ГК. В результате в группе БЛМ (61,4%) был достигнут больший уровень ответа, чем в группе плацебо (48,4%), p=0,0006 [27].

Эффективность БЛМ при СКВ в рутинной клинической практике подтверждена данными обширного международного исследования OBSERVE, включавшего более 700 пациентов. Были показаны эффективность и стероидосберегающий эффект БЛМ [28–31]. Дополнительные наблюдательные национальные исследования БЛМ в странах Западной Европы и России также выявили хорошую эффективность препарата у пациентов с высокой активностью заболевания (SLEDAI-2K >10), положительными антителами к dsDNA, полиартритом, поражением кожи и слизистых оболочек при отсутствии тяжелых повреждений органов [32–35].

Необходимость эффективной и малотоксичной терапии при поражении жизненно важных органов у больных СКВ, в частности ВН, стимулировала проведение исследования комбинированного применения ритуксимаба (РТМ) и БЛМ у больных СКВ с поражением почек (CALIBRATE; NCT 02260934) [36]. Это РКИ представляет собой проспек-

тивное рандомизированное открытое исследование фазы II индукционной терапии РТМ с последующей поддерживающей терапией БЛМ у пациентов с активным ВН. В него было включено 43 пациента, рандомизированных на две группы: РТМ + преднизолон с последующим назначением БЛМ по 10 мг/кг через 4 нед после РТМ и РТМ + преднизолон. Полный ответ определялся как соотношение белок/креатинин мочи $<0,5$, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 120 мл/мин или, если СКФ <120 мл/мин, СКФ $>80\%$ СКФ во время скрининга, а доза преднизолона снижалась до 10 мг/сут. На 48-й неделе частичный или полный почечный ответ (ППО) был достигнут у 11 (52%) из 21 пациента в группе РТМ + БЛМ в сравнении с 9 (41%) из 22 пациентов в когорте только РТМ ($p=0,452$). Кроме того, назначение БЛМ задерживало восстановление В-клеток после инфузий РТМ и не было связано с гипогаммаглобулинемией или увеличением частоты серьезных инфекций.

Во многих исследованиях проводилось изучение безопасности терапии БЛМ. Нежелательные явления (НЯ) БЛМ аналогичны побочным эффектам других биологических агентов. Как и в случае с любым иммунодепрессивным препаратом, инфекция и отсутствие адекватного эффекта, по-видимому, являются самыми частыми причинами прекращения лечения [37, 38]. Инфекции, в том числе бронхолегочные (бронхит, пневмония), мягких тканей (целлюлит) и мочевыводящих путей, зарегистрированы у 13,8% пациентов, получавших БЛМ, и у 17% – плацебо [39, 40]. Редким, но крайне серьезным НЯ (СНЯ) является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), потенциально смертельная неврологическая патология, которую вызывает реактивация вируса JC. На сегодняшний день имеется несколько сообщений о ПМЛ, развившейся на фоне терапии БЛМ [41–43]. Все пациенты с ПМЛ были женщины (средний возраст 50,1 года), летальность как исход ПМЛ составила 25%. Еще одним НЯ применения БЛМ является развитие депрессии, тревожного состояния и суицидальных мыслей, однако его частота достаточно низкая. Так, в обсервационном исследовании OBSErve БЛМ был отменен из-за симптомов депрессии только у 2 из 401 пациента через 6 мес после начала терапии [28]. Инфузионные реакции/гиперчувствительность также часто наблюдаются во время терапии БЛМ [37, 38]. Другие распространенные не-серьезные НЯ, о которых сообщалось, – артралгии и головная боль [44]. Также было зарегистрировано развитие некоторых других, с большой долей вероятности не связанных с БЛМ, сопутствующих заболеваний [37, 38, 44]. Подкожная форма БЛМ имеет практически аналогичный профиль безопасности, при ее использовании отмечается меньшая частота развития серьезных инфекций и депрессии [38, 44].

Таким образом, установлено, что применение БЛМ характеризуется благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью у пациентов с СКВ. Основными показаниями для назначения БЛМ являются высокая и средняя степень активности СКВ, преимущественное поражение кожи, суставов, серозных и слизистых оболочек при наличии высокого уровня антител к нативной двуспиральной ДНК (дсДНК) и низкого уровня комплемента. Основная цель терапии БЛМ – достижение низкой активности и ремиссии СКВ, снижение/отмена ежедневной дозы ГК, профилактика развития необратимых повреждений органов и улучшение качества жизни.

На протяжении 10-летнего использования БЛМ в лечении СКВ его применяли лишь у пациентов без признаков поражения почек. Это объяснялось тем, что пациенты с активным ВН были исключены из исследований BLISS-52 и BLISS-76 [25, 26]. Однако среди пациентов, вошедших в оба исследования, тем не менее оказалось 267 больных с «нетяжелым» поражением почек, под которым понимали суточную протеинурию (СПУ) ≤ 6 г/сут и уровень креатинина сыворотки (СКр) ≤ 250 мкмоль/л. Хотя гистологического исследования ткани почки не проводилось, по умолчанию эти пациенты рассматривались как больные ВН. У подавляющего большинства из них СПУ не превышала 2 г/сут. Эту величину приняли за верхнюю границу протеинурии, при которой допускалось назначение БЛМ [45, 46]. Проведенный после завершения исследования *post hoc* анализ популяции пациентов с СКВ и ВН показал, что процент ремиссии нефропатии к 52-й неделе оказался большим, а срок их достижения – меньшим при добавлении к стандартной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) БЛМ по сравнению с плацебо (70,5% против 58,7% и 140 дней против 167 дней соответственно). Кроме того, у больных, получавших БЛМ в дозе 10 мг/кг, значимо реже развивались обострения ВН [45]. В подгруппе пациентов, получавших БЛМ, с 12-й недели исследования отмечалось более быстрое уменьшение протеинурии, а медиана процента ее снижения была выше [45]. Эти результаты дали основания рассматривать БЛМ как потенциальный препарат для лечения ВН. Возможность использования БЛМ в комбинации с традиционной ИСТ в терапии ВН также была недавно продемонстрирована в итальянском многоцентровом ретроспективном исследовании, посвященном оценке влияния препарата на активность СКВ, прогрессирование органных повреждений, частоту ремиссий. У 102 (21,9%) из 466 пациентов с СКВ, включенных в исследование, имелись признаки поражения почек [47]. Динамическое наблюдение за ними в течение 48 мес терапии БЛМ установило неуклонное уменьшение СПУ, которая к концу исследования оказалась в 4 раза ниже, чем на момент включения в исследование ($0,32 \pm 0,047$ г/сут против $1,37 \pm 1,09$ г/сут соответственно), причем максимальное снижение СПУ было достигнуто через 12 мес лечения ($0,49 \pm 0,51$ г/сут), в дальнейшем она снижалась более медленно. Анализ последних публикаций показывает, что у части пациентов (137 из 830, или 16,5%), участвовавших в исследовании по программе OBSErve, также был диагностирован ВН и назначение БЛМ наряду с доказанной эффективностью в отношении клинических проявлений СКВ, иммунологических признаков активности заболевания способствует уменьшению протеинурии [48]. Однако анализ влияния БЛМ на течение и исходы ВН не входил в цели этих исследований. Тем не менее имеющиеся данные закономерно поставили вопрос о необходимости оценки эффективности БЛМ у пациентов с ВН.

Роль и место БЛМ в терапии ВН

ВН является одним из самых частых и тяжелых проявлений СКВ и развивается у 25–60% пациентов [49]. У 75% больных поражение почек возникает на фоне развернутой клинической картины болезни с высокой иммунологической активностью: известно, что ВН ассоциирован с высоким уровнем антител к дсДНК, антителами к C1q и низким содержанием комплемента, которые у этих больных выяв-

ляются значимо чаще, чем при СКВ без поражения почек. Несмотря на агрессивную терапию, до 60% пациентов с ВН не достигают полной ремиссии, что является неблагоприятным прогностическим фактором [50, 51]. И хотя в настоящее время ВН перестал быть частой причиной смерти больных СКВ, он по-прежнему способствует инвалидизации пациентов, в 10–30% случаев прогрессируя до стадии терминальной почечной недостаточности [23, 49, 52]. Кроме того, у 27–66% больных ВН, достигших ремиссии, в дальнейшем возникают обострения заболевания, которые также служат фактором неблагоприятного почечного прогноза [24]. Важное прогностическое значение ВН и результаты *post hoc* анализа исследований BLISS-52 и BLISS-76 [45] легли в основу недавно завершеного нового исследования – BLYSS-LN (Belimumab International Study in Lupus Nephritis), в котором проводилась оценка эффективности и безопасности БЛМ в сочетании со стандартной ИСТ (ММФ или ЦФ – АЗА) у пациентов с активным ВН [53].

Исследование BLISS-LN представляет собой межнациональное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 104-недельное исследование III фазы, в котором участвовали 107 центров из 21 страны. В исследование было включено 446 взрослых пациентов с морфологически верифицированным ВН, рандомизированных в отношении 1:1 на добавление к стандартной ИСТ БЛМ в дозе 10 мг/кг в/в или плацебо. Рандомизированные больные были стратифицированы в зависимости от режима индукционной терапии ЦФ или ММФ и расовой принадлежности (негроидная раса по сравнению с другими расами). Всем включенным в исследование пациентам в период скрининга (60 дней с момента начала индукционной терапии до рандомизации) или в срок не более 6 мес до него была выполнена биопсия почки, подтвердившая диагноз ВН в соответствии с критериями Международного общества нефрологов / Международного общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) 2003 г. В исследование были отобраны больные, имеющие III (очаговый) и IV (диффузный) класс ВН, изолированный или в сочетании с классом V, а также «чистый» V класс (мембранозный) ВН. Клинической активности ВН в момент скрининга считали отношение белок/креатинин мочи (ОБКМ) $\geq 1,0$ [53]. Критериями не включения в исследование служили: заместительная почечная терапия гемодиализом в течение 1 года, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин на стандартную поверхность тела ($1,73 \text{ м}^2$), предшествующая неэффективность терапии ЦФ или ММФ, индукционная терапия ЦФ в течение 3 мес до начала исследования, В-клеточная таргетная терапия (включая БЛМ) в течение 1 года до рандомизации. В дополнение к СТ БЛМ или плацебо вводились в/в в дни 1, 15, 29 и далее каждые 28 дней до 100-й недели с окончательной оценкой на 104-й неделе. В каждой группе было по 223 пациента, 59 из которых получали индукцию ЦФ, а 164 – ММФ. Стандартная индукционная терапия, инициированная за 60 дней до рандомизации, состояла из в/в введения 500 мг ЦФ каждые 2 нед (всего 6 инфузий) или ММФ в дозе 3 г/сут. Пациентам, получившим индукцию ЦФ, в качестве поддерживающей терапии назначали АЗА (целевая доза 2 мг/кг, но не более 200 мг/сут), для ММФ поддерживающая доза препарата могла варьироваться от 1 до 3 г/сут. Во время индукционной фазы проводились пульсы метил-

преднизолона (МП) (1–3 пульса в дозах 500–1000 мг каждый) с последующим назначением преднизолона (ПЗ) перорально в дозах от 0,5 до 1 мг/кг/сут, но не более 60 мг/сут. К 24-й неделе исследования дозу ПЗ следовало снизить до ≤ 10 мг/сут.

В качестве первичной конечной точки был принят ПО первичной эффективности на 104-й неделе исследования, под которым понимали ОБКМ $\leq 0,7$, рСКФ не более чем на 20% ниже исходной или ≥ 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, отсутствие неудачи проводимой терапии. Вторичные конечные точки включали в себя ППО на 104-й неделе – ОБКМ $\leq 0,5$, рСКФ не более чем на 10% ниже исходной или ≥ 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, отсутствие неудачи проводимой терапии, ПО первичной эффективности на 52-й неделе, а также время до почечного события или смерти. Почечным событием считали достижение терминальной стадии хронической болезни почек, удвоение уровня СКр, ухудшение состояния почек, нарастание протеинурии и/или ухудшение функции почек, неудачу терапии, обусловленную прогрессированием поражения почек.

К 104-й неделе ПО первичной эффективности был зарегистрирован у 96 (43%) из 223 больных, получавших БЛМ, против 72 (32%) из 223, получавших плацебо ($p=0,03$) [53]. У большего числа больных в группе БЛМ по сравнению с группой плацебо был также отмечен ранний, на 52-й неделе, ПО первичной эффективности, составивший 47% против 35% соответственно ($p=0,02$). Больше пациентов, достигших ППО к 104-й неделе, наблюдалось в группе БЛМ, чем в группе плацебо: 67 (30%) из 223 по сравнению с 44 (20%) из 223 ($p=0,02$). Доля пациентов, у которых ОБКМ к концу исследования снизилось до $< 0,5$, составила в группе БЛМ 67% против 56% в группе плацебо [53]. У больных, получавших БЛМ, шанс достичь ППО оказался на 74% выше по сравнению с таковым у пациентов, находившихся на стандартной ИСТ (отношение шансов, ОШ 1,74; 95% доверительный интервал, ДИ 1,1–2,7; $p=0,02$) [53]. Независимо от режима ИСТ (ЦФ–АЗА или ММФ), ПО первичной эффективности достигли больше пациентов группы БЛМ, чем группы плацебо. Процент пациентов с ППО оказался выше в подгруппе получавших ММФ в сочетании с БЛМ по сравнению с плацебо. Однако в подгруппе ЦФ–АЗА процент больных, достигших ППО на терапии БЛМ, был таким же, как и среди получавших плацебо [53]. Во всех подгруппах в зависимости от гистологического класса ВН количество пациентов с ППО в группе в/в введения БЛМ было больше, чем в группе плацебо, и составило среди всех больных 30% против 20% соответственно ($p=0,02$), среди пациентов с III и IV классами ВН – 31 и 19%, с III и IV классами + V класс – 26 и 15% соответственно.

Группа БЛМ имела значимо меньший (на 49%) риск развития почечных событий или смерти на протяжении всех 104 нед исследования, чем группа плацебо (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,34–0,77; $p=0,001$). В группе БЛМ зарегистрировано 35 нежелательных событий, в том числе 17 случаев ухудшения функции почек и 16 – неэффективности терапии в отношении почечного процесса, тогда как в группе плацебо – 63 нежелательных события, из которых 39 пришлось на ухудшение функции почек, а 20 – на неэффективность терапии [53].

Кроме того, в группе БЛМ отмечены более частое снижение общей активности СКВ, лучшая динамика серологи-

ческих маркеров, в частности более выраженная степень снижения уровня антител к дсДНК и С1q. В группе БЛМ уменьшилась и доля пациентов, получающих высокие дозы ГК, что ранее наблюдалось в исследованиях эффективности БЛМ у пациентов с СКВ [25, 26]. Так, к концу исследования BLISS-LN у 91% пациентов, которым к стандартной ИСТ был добавлен БЛМ, доза ПЗ составляла <7,5 мг/сут, тогда как в группе плацебо такую дозу получали лишь 66% больных.

Таким образом, результаты исследования BLISS-LN убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности применения БЛМ для лечения активного очагового или диффузного пролиферативного ВН (классы III и IV), а также мембранозного ВН (класс V) как изолированного, так и сочетающегося с классами III или IV. Практически это исследование подтвердило обоснованность включения БЛМ в новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA (European Alliance of Associations for Rheumatology / European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) по лечению ВН, опубликованные в 2020 г., в которых этот препарат рассматривается как дополнительный (к уже назначенным) для ускорения снижения дозы ГК, контроля внепочечных проявлений СКВ и уменьшения риска внепочечных обострений [54]. Однако результаты BLISS-LN позволяют уточнить, что БЛМ можно рекомендовать как дополнение к стандартной ИСТ в индукционном и поддерживающем периоде терапии ВН для развития и поддержания ремиссии, снижения риска прогрессирования и улучшения показателей серологических маркеров, помимо достижения уже упомянутых целей [53].

Целесообразность длительного применения БЛМ для лечения активного ВН была подтверждена в открытой фазе BLISS-LN (исследование post hoc), продолженной еще на 28 нед после завершения основного двухлетнего срока. Результаты исследования, доложенные на 58-м конгрессе ERA-EDTA, подтверждают способность БЛМ в сочетании со стандартной ИСТ улучшать долгосрочный почечный исход, повышая частоту ППО, поддерживать низкую иммунологическую активность заболевания (доля пациентов со значениями шкалы SLEDAI-S2K <4 после завершения

28 нед исследования составила 53% в группе БЛМ против 33% в группе плацебо), а также обеспечивать минимизацию дозы ГК.

Результаты исследований дают основания рекомендовать БЛМ как дополнительный к стандартной ИСТ препарат для лечения ВН в следующих ситуациях:

- пациентам с ВН I–II классов при сочетании нефрита с экстраренальными проявлениями СКВ;
- пациентам с ВН III–IV классов, изолированных или в сочетании с классом V, при недостаточной эффективности индукционного курса, проводимого в течение 3 мес, независимо от режима индукции;
- пациентам с обострением ВН, развившимся, несмотря на адекватную поддерживающую ИСТ в сочетании с гидроксихлорохином, для замены последнего;
- пациентам с ВН III–IV классов и непереносимостью гидроксихлорохина или развитием нежелательных реакций на прием препарата после длительного применения;
- пациентам с высоким риском обострений ВН: дебют заболевания в более молодом возрасте, высокая иммунологическая активность (нарастание титра антител к ДНК, низкий уровень С4), трудности достижения ремиссии при первой манифестации нефрита.

Заключение

Таким образом, исследование BLISS-LN продемонстрировало высокую частоту достижения и сохранения ПО, подтвержденную более высокой частотой достижения ПО первичной эффективности и ППО при применении БЛМ в дополнение к СТ по сравнению с одной СТ. При терапии БЛМ наблюдалось статистически значимое снижение риска развития НЯ со стороны почек (в частности, ухудшения функции почек) или смертельного исхода в течение 104 нед по сравнению с плацебо. Улучшение исходов ВН было достигнуто в условиях долгосрочного уменьшения применения ГК после индукционной фазы. На фоне терапии БЛМ отмечались также снижение общей активности СКВ, числа тяжелых обострений СКВ и улучшение показателей серологических маркеров. Соотношение «польза/риск» при назначении БЛМ в сочетании со СТ для лечения ВН было благоприятным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1500-5. doi: 10.1136/ard.2005.040907. Epub 2006 Apr 20.
2. Choi J, Kim S, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus – an update. *Curr Opin Immunol*. 2012 Dec;24(6):651-7. doi: 10.1016/j.coi.2012.10.004. Epub 2012 Nov 3.
3. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16.
4. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(suppl_1):i67-i77. doi: 10.1093/rheumatology/kew399.
5. Hanly JG, O’Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311. Epub 2015 Sep 5.
6. Basta F, Fasola F, Triantafyllidis K, Schwartzing A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):433-46. doi: 10.1007/s40744-020-00212-9.
7. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*. 2001 Sep;2(9):764-6. doi: 10.1038/ni0901-764.
8. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933.
9. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005 Mar 7;201(5):703-11. doi: 10.1084/jem.20042251. Epub 2005 Feb 28.
10. Cappione A, Anolik JH, Pugh-Bernard A, et al. Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2005 Nov;115(11):3205-16. doi: 10.1172/JCI24179. Epub 2005 Oct 6.
11. Mamula MJ, Fatenejad S, Craft J. B cells process and present lupus autoantigens that initiate autoimmune T cell responses. *J Immunol*. 1994 Feb 1;152(3):1453-61.

12. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004 Nov; 3(7-8):516-23. doi: 10.1016/j.autrev.2004.07.035.
13. Horwitz DA, Fahmy TM, Piccirillo CA, La Cava A. Rebalancing immune homeostasis to treat autoimmune diseases. *Trends Immunol*. 2019 Oct;40(10):888-908. doi: 10.1016/j.it.2019.08.003. Epub 2019 Oct 7.
14. Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood*. 2001 Jan 1; 97(1):198-204. doi: 10.1182/blood.v97.1.198.
15. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747.
16. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BlyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*. 1999 Jul 9;285(5425):260-3. doi: 10.1126/science.285.5425.260.
17. Jacob CO, Pricop L, Putterman C, et al. Paucity of clinical disease despite serological autoimmunity and kidney pathology in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice deficient in BAFF. *J Immunol*. 2006 Aug 15; 177(4):2671-80. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2671.
18. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000 Apr 27;404(6781):995-9. doi: 10.1038/35010115.
19. Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, et al. BAFF/BlyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop and promotes processing of NF- κ B2. *Immunity*. 2002 Oct;17(4):515-24. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00425-9.
20. Ramanujam M, Wang X, Huang W, et al. Mechanism of action of transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor-Ig in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2004 Sep 1;173(5):3524-34. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3524.
21. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1313-9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S.
22. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354.
23. Tectonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594.
24. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares – an update. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Dec;8(12):709-17. doi: 10.1038/nrneph.2012.220. Epub 2012 Nov 13.
25. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, random-ized, 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.
26. 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 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
27. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week random-ized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.
28. Collins CE, Dall'era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
29. Cortes J, Andreu JL, Calvo J, et al. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) in Spain: health resource utilization and labour absenteeism. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A534. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1703. Epub 2014 Oct 26.
30. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in germany: results from the OBSERVE Germany study. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):271-90. doi: 10.1007/s40744-016-0047-x. Epub 2016 Nov 1.
31. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):865-73. doi: 10.1007/s00296-017-3682-9. Epub 2017 Mar 9.
32. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937. Epub 2012 Feb 15.
33. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15; 61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
34. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисть®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(1):31-7.
- [Aseeva EA, Solov'ev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlista®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):31-7. (In Russ.)].
35. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018 Jan;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004. Epub 2017 Sep 19.
36. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan; 73(1):121-31. doi: 10.1002/art.41466. Epub 2020 Dec 1.
37. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3364-73. doi:10.1002/art.34564
38. Doria A, Bass D, Schwarting A, et al. A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(9):1489-98. doi:10.1177/0961203318777634
39. Andreoli L, Reggia R, Pea L, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2015;16(10):651-3.
40. Sheikh S, Scheinberg M, Cheng-Chung Wei J, et al. LB0012 Headline results for a phase 4, 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess adverse events of special interest (AESI) in adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) receiving belimumab. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:266.
41. Fredericks CA, Kvam KA, Bear J, et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a lupus patient treated with belimumab. *Lupus*. 2014;23(7):711-3. doi:10.1177/0961203314524292
42. Leblanc-Trudeau C, Masetto A, Bocti C. Progressive multifocal encephalopathy associated with belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2015; 42(3):551-2. doi:10.3899/jrheum.140577
43. Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from

- the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(8):1003-11. doi:10.1080/14740338.2016.1198775
44. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jun 25;14:2503-13. doi: 10.2147/DDDT.S216193. eCollection 2020.
45. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781.
46. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with Systemic Lupus Erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
47. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Aug;72(8):1314-24. doi: 10.1002/art.41253. Epub 2020 Jun 12.
48. Collins CE, Cortes-Hernandez J, Garcia MA, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus: pooled analysis of multi-country data from the OBSERVE studies. *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):949-65. doi: 10.1007/s40744-020-00243-2. Epub 2020 Nov 18.
49. Hanly JG, O'Keefe AG, Su, L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):252-62. doi: 10.1093/rheumatology/kev311. Epub 2015 Sep 5.
50. Davidson JE, Fu Q, Ji B, et al. Renal remission status and longterm renal survival in patients with lupus nephritis: a retrospective cohort analysis. *J Rheumatol.* 2018 May;45(5):671-7. doi: 10.3899/jrheum.161554. Epub 2018 Mar 1.
51. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
52. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3248-54. doi: 10.1093/ndt/gfs073. Epub 2012 Apr 20.
53. 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):1117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
54. 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):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2021/18.07.2021/21.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № 0514-2019-0013 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (AAAA-A19-119021190145-2).

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 been conducted within scientific topic №0514-2019-0013 «Multimodal approaches to the choice of innovative therapy for systemic connective tissue diseases»(AAAA-A19-119021190145-2).

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.

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

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