

М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.В. Фирса

НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 18.07.2023, принята к печати: 15.12.2023

Обоснование. Лечение детей с системной красной волчанкой (СКВ), как правило, сопряжено с пожизненным приемом системных глюкокортикоидов и, как следствие, высоким риском серьезных побочных эффектов, в том числе развития стероидного диабета. Применение белимумаба, ингибитора активности стимулятора В-лимфоцитов, позволяет существенно снизить дозу глюкокортикоидов, риск и тяжесть осложнений стероидной терапии. **Описание клинического случая.** Диагноз СКВ у пациентки установлен в возрасте 16 лет. Начата терапия гидроксихлорохином и пероральным глюкокортикоидом в высокой дозе (56 мг метилпреднизолона в сутки). Через 1 мес от начала терапии диагностирован стероидный диабет, через 2 мес обнаружены участки аваскулярного некроза. На фоне терапии микофенолата мофетилем удалось добиться купирования активности заболевания. Однако в связи с сохранением потребности в инсулине и прогрессированием аваскулярного некроза через 5 мес после верификации диагноза назначен белимумаб. **Заключение.** Белимумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, зарегистрированный для лечения детей с СКВ. В результате его назначения удалось быстро (в течение 3 мес) стабилизировать состояние пациентки, существенно снизить дозу перорального глюкокортикоида метилпреднизолона (с 24 до 8 мг/сут), добиться ремиссии стероидного диабета с отменой инсулина, а также купировать клинические симптомы аваскулярного некроза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом, пероральные глюкокортикоиды, стероидный диабет, аваскулярный некроз, белимумаб

Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Фирса А.В. Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):546–553. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2649>

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Alesya V. Firs

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case

Background. The management of children with systemic lupus erythematosus (SLE) is usually associated with lifelong systemic glucocorticoids administration and, thereby, high risk of serious side effects, including steroid-induced diabetes. The belimumab (B-lymphocyte stimulator inhibitor) administration significantly reduces the glucocorticoids dose, the risk and severity of steroid therapy complications. **Clinical case description.** The patient was diagnosed with SLE at the age of 16 years. Therapy with hydroxychloroquine and oral glucocorticoid at a high dose (methylprednisolone 56 mg per day) was initiated. Steroid-induced diabetes was diagnosed 1 month after the therapy start; avascular necrosis sites were revealed in 2 months. Mycophenolate mofetil made it possible to achieve the disease activity control. However, the belimumab was prescribed 5 months after diagnosis verification due to continuous insulin requirement and avascular necrosis progression. **Conclusion.** Belimumab is the only genetically engineered biologic drug approved for the treatment of children with SLE. As a result of its use, it was possible to stabilize the patient's condition quickly (within 3 months), to reduce significantly the dose of oral glucocorticoid, methylprednisolone (from 24 to 8 mg/day), to achieve remission of steroid-induced diabetes with further insulin withdrawal, and also to relieve avascular necrosis clinical symptoms.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset, oral glucocorticoids, steroid-induced diabetes, avascular necrosis, belimumab

For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Firs Alesya V. Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(6):546–553. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2649>

ОБОСНОВАНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное хроническое аутоиммунное заболевание, которое у 14,5–25% пациентов начинается в детском возрасте [1, 2]. Пациенты с ювенильным дебютом СКВ (юСКВ) в сравнении со взрослыми, как правило, имеют более тяжелый фенотип, относительно высокий риск поражения почек, центральной нервной системы и смерти, а также отличаются большей частотой назначения иммунодепрессантов и высоких доз пероральных глюкокортикоидов [1, 3, 4]. Более того, в отдельных случаях необходимо назначать несколько иммунодепрессантов [4], что, несомненно, приводит к увеличению риска возникновения серьезных побочных эффектов [5].

Патогенез СКВ во многом связан с нарушением иммунологической толерантности В-клеток к собственным антигенам [5, 6], поэтому именно В-клетки являются важной «мишенью» для генно-инженерной биологической терапии этого заболевания [5, 6]. Препарат ритуксимаб, моноклональное химерное антитело к В-лимфоцитарному антигену CD20, не зарегистрирован для применения у детей. Вместе с тем в течение длительного времени препарат успешно применяется по показаниям off-label у детей с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и при юСКВ [7–9]. Блокада активности В-клеток может быть достигнута ингибированием активности стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator; BLyS) рекомбинантным человеческим моноклональным антителом белимумабом [4, 5]. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый BLyS, что приводит к снятию блока на развитие апоптоза и подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [4, 6, 10]. Белимумаб является единственным препаратом из класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одобренным на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [11] для применения при юСКВ, в том числе и в Российской Федерации (в 2012 г.) [6].

Опыт применения белимумаба у детей с СКВ в реальной клинической практике описан в двух клинических наблюдениях [12, 13] и одном ретроспективном наблюдательном исследовании [14]. Вместе с тем не сообщалось о применении белимумаба у пациентов с юСКВ и стероидным диабетом. Последний, как известно, заметно снижает качество жизни пациентов за счет увеличения продолжительности госпитализации, увеличивает риск инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти [15]. Ранее было установлено, что применение белимумаба позволяет добиться быстрого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов [10, 11]. Как следствие, белимумаб, по нашему мнению, может привести к купированию стероидного диабета за счет меньшего времени экспозиции высоких доз глюкокортикоидов и меньшей кумулятивной дозы препаратов этого класса. Кроме того, влияние белимумаба на состояние иммунной системы у больных с юСКВ изучено только на примере концентраций антител к нативной ДНК и компонентов системы комплемента C3/C4 [11], но не других иммунологических показателей. Положительная динамика этих показателей у больных с юСКВ является важным признаком благоприятного долгосрочного прогноза заболевания [16].

Ниже представлено описание результатов применения белимумаба при юСКВ, продемонстрирована воз-

можность быстрого снижения на этом фоне дозы пероральных глюкокортикоидов, купирования проявлений стероидного диабета и нормализации исходно высоких значений иммунологических показателей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., возраст 16 лет, национальность — бурятка (национальность обоих родителей), госпитализирована в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии (г. Москва) с жалобами на слабость, быструю утомляемость, боли в коленных суставах — чаще во второй половине дня и при двигательной активности, нерегулярные менструации с увеличением интервала между ними.

Анамнез заболевания. Дебют заболевания, предположительно, в возрасте 13 лет, когда на фоне полного здоровья, без провоцирующих факторов пациентка стала худеть, появилась дисменорея с обильными менструальными кровотечениями. Отмечен единичный эпизод потери сознания с признаками тонического напряжения рук. Не обследовалась. В дальнейшем периодически отмечались высыпания на лице по типу «бабочки», безболезненные язвы на слизистой оболочке полости рта, эпизоды посинения и побеления кончиков пальцев на кистях. В возрасте 16 лет отмечены признаки синкопального состояния (головокружение, выраженная слабость, потемнение в глазах), в связи с чем пациентка была обследована в стационаре по месту жительства. При поступлении в стационар: гемоглобин — 76 г/л, лейкоциты — 4,1 тыс./мкл, лимфоциты — 0,9 тыс./мкл, тромбоциты — 47 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 48 мм/ч, антитела к нативной ДНК (анти-ДНК) — 208 МЕ/мл (норма согласно предоставленной медицинской документации 0–20 МЕ/мл), антитела к антигену Смита (анти-Sm) — 118 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к рибонуклеопротеиду (анти-РНП) — 114 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro) (анти-Ro/SS-A) — 114 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La) (анти-La/SS-B) — 37 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антинуклеарные антитела (АНА) скрининговым методом — 5,3 (норма до 1,0). Установлен диагноз «системная красная волчанка». Назначена терапия: гидроксихлорохин 200 мг/сут, метилпреднизолон перорально 56 мг/сут (1,4 мг/кг по преднизолону). Выписана через 12 сут с положительной динамикой — купированы высыпания, признаки стоматита, отмечены нормализация количества тромбоцитов и снижение СОЭ до 23 мм/ч. По рекомендации врача через 1 мес после выписки из стационара выполнено снижение дозы метилпреднизолона. В результате отмечено появление незначительной геморрагической сыпи на нижних конечностях, через 2 сут присоединились кратковременные повторяющиеся эпизоды отека век и губ, эпизоды затрудненного дыхания. На 5-е сут после ухудшения состояния госпитализирована в стационар по месту жительства. В результате обследования исключен тромбоз, диагностирован ангионевротический отек. В период госпитализации тромбоциты — 98 тыс./мкл, остальные показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи, согласно записи в медицинской документации, «в пределах референсных значений» (результаты лабораторного обследова-

ния в выписке отсутствовали); впервые зафиксировано повышение концентрации глюкозы в плазме крови до 9,2 ммоль/л (норма 3,9–6,3 ммоль/л). Проведена антигистаминная терапия цетиризином с положительной динамикой — купирован отек век обоих глаз и верхней губы, назначен инсулин короткого действия 0,5 ЕД на 1 ХЕ на все приемы пищи, принято решение временно воздержаться от снижения дозы перорального глюкокортикоида. Продолжительность госпитализации составила 5 сут. Далее пациентка продолжала получать гидроксихлорохин 200 мг/сут и метилпреднизолон 52 мг/сут. На фоне указанной терапии, со слов мамы, девочка стала жаловаться на частые головные боли, боли в коленных суставах, нарушение ночного сна (трудности при засыпании), стала плаксивой, быстро уставала. Впервые госпитализирована в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии через 2 мес после установления диагноза.

Анамнез жизни. Согласно предоставленной медицинской документации и со слов матери, девочка от третьей физиологически протекавшей беременности, роды срочные, вторые. При рождении масса тела — 3660 г, длина тела — 53 см, 7/7 баллов по шкале APGAR. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Привита до дебюта настоящего заболевания в соответствии с национальным календарем. Реакция Манту, диаскин-тест в динамике — отри-

цательные. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции — нечасто, ветряная оспа. Травм, операций не было. Наследственность: у матери с 34 лет и бабушки по линии матери с 32 лет сахарный диабет (тип неизвестен), получают инсулинотерапию.

Физикальная диагностика

При госпитализации масса тела — 58,6 кг, рост — 159 см. Кожные покровы бледные, гиперемия щек, выражен гипертрихоз. Диффузная алопеция. Видимые слизистые оболочки чистые. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно по кушингоидному типу, стрии в области поясницы, в области внутренней поверхности бедер. Лимфаденопатии нет. Легкие, сердце при аускультации без патологии. Печень, селезенка не увеличены. Суставной статус: припухлость коленных суставов, боль при движениях — 1 балл (слабая боль) по 5-балльной шкале вербальной оценки боли, движения в полном объеме. Отмечено общее снижение мышечного тонуса.

Предварительный диагноз

Системная красная волчанка хронического по дебюту течения: поражение кожи, слизистой оболочки, суставов, трехростковая цитопения (в анамнезе), иммунологические нарушения, антинуклеарный фактор (+). Стероидный диабет.

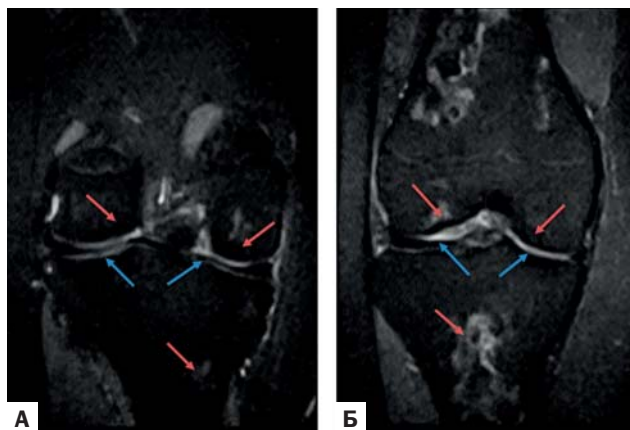
Динамика и исходы

По данным лабораторных исследований, проведенных через 1 сут после госпитализации, выявлены анемия (гемоглобин — 106 г/л, норма 120–140 г/л), гипохромия (MCH — 19,8 пг при норме 26,5–33,5, гипохромия эритроцитов при микроскопии), умеренный анизоцитоз эритроцитов, снижение концентрации железа в сыворотке крови до 3,9 мкмоль/л (норма 6,6–29 мкмоль/л), витамин D₃-25ОН — 12,5 нг/мл (норма > 30 нг/мл); антинуклеарный фактор (АНФ) на культуре клеток Her-2 1/640 крапчатого свечения, анти-Sm — 39,8 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), анти-РНП — 37,4 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), анти-Ro/SS-A — 200 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), прямая проба Кумбса положительная (+). При ультразвуковом исследовании внутренних органов поджелудочная железа имеет диффузно неоднородную структуру, эхогенность умеренно повышена, другой патологии не выявлено. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки — без патологии. При ультразвуковом исследовании коленных суставов обнаружены синовиты. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава определены участки аваскулярного некроза в латеральном и медиальном мыщелках бедренной кости, остеомалации проксимальных метафизов большеберцовой кости, дистальных эпифизов обеих мыщелков бедренной кости в стадии развития, признаки синовита, супрапателлярного бурсита (рис. 1А).

Пациентка была проконсультирована окулистом, установлен диагноз «начальная осложненная катаракта обоих глаз». Кроме того, эндокринологом подтвержден диагноз «стероидный диабет». С учетом наследственности, отягощенной по сахарному диабету, выполнено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование панели генов (47 генов) «Сахарный диабет — гиперинсулинизм». Патогенных, вероятно-патогенных вариантов, а также

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава (режим STIR) пациентки А. с системной красной волчанкой

Fig. 1. MRI of the right knee joint (STIR) of patient A. with systemic lupus erythematosus



Примечание. А — через 2 мес после установления диагноза определяются участки небольших отеков (красные стрелки) в латеральном и медиальном мыщелках бедренной кости (начальные признаки аваскулярного некроза), а также признаки синовита (синие стрелки); Б — через 3 мес: участки аваскулярного некроза бедренной, большеберцовой костей (красные стрелки), признаки синовита (синие стрелки); по сравнению с предыдущим исследованием выраженная отрицательная динамика.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2023.

Note. А — areas of small edema (red arrows) in the lateral and medial femoral condyles (initial clinical findings of avascular necrosis), synovitis signs (blue arrows) were determined 2 months after diagnosis; Б — areas of avascular necrosis of the femur and tibia (red arrows), synovitis signs (blue arrows) after 3 months; significant negative dynamics as compared with the previous study. Source: Kaleda M.I. et al., 2023.

вариантов генов с неизвестной клинической значимостью не обнаружено. Диагноз «диабет 1-го типа» исключен.

На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: «Системная красная волчанка хронического по дебюту течения: артрит, алопеция; поражение кожи, слизистой оболочки, трехростковая цитопения в анамнезе, иммунологические нарушения, АНФ+, активность по SLEDAI (SLE Disease Activity Index) — 6, индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) — 3 (стероидный диабет, аваскулярный некроз, катаракта)».

В связи с прогностически неблагоприятным течением заболевания (ювенильный дебют, значительная тромбоцитопения в дебюте, сохраняющаяся клиническая активность на фоне высокой дозы метилпреднизолона) было принято решение о назначении пациентке микофенолата мофетила в дозе 1500 мг/сут, продолжен прием гидроксихлорохина 200 мг/сут, начато снижение дозы метилпреднизолона по 4 мг в неделю до 44 мг/сут. Пациентке была назначена также сопутствующая профилактическая терапия: витамин D 2000 Ед/сут, курантил 75 мг/сут, панангин по 1 таблетке 3 раза в сутки. Пациентка была выписана из стационара в стабильном состоянии после коррекции терапии, далее после выписки было продолжено снижение дозы метилпреднизолона по 2 мг в неделю с интервалом в 2 нед до 24 мг/сут.

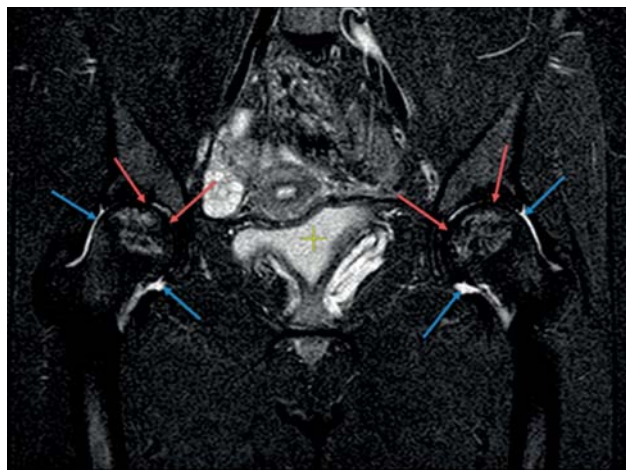
При плановой госпитализации через 3 мес клинической и лабораторной активности заболевания в соответствии с оценкой по шкале SLEDAI не выявлено, сохранялась гипохромная анемия (гемоглобин — 99–100 г/л), АНФ Нер-2 1/1280 смешанного свечения, анти-Ro/SS-A — 120 Ед/мл. Усилились проявления экзогенного гиперкортицизма (перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, гипертрихоз, стрии, нарушение менструального цикла), пациентка продолжала получать инсулин короткого действия (по 0,5 Ед на 1 ХЕ на все приемы пищи). При МРТ выявлено нарастание очагов аваскулярного некроза в области коленных суставов (рис. 1Б), появились признаки аваскулярного некроза головок обеих бедренных костей (рис. 2).

В связи с усилением побочных эффектов глюкокортикоидной терапии принято решение о начале генно-инженерной биологической терапии препаратом белимумаб в дозе 10 мг/кг на инфузию. На момент начала терапии белимумабом доза метилпреднизолона составила 24 мг/сут, девочка получала микофенолата мофетил 1500 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, инсулин короткого действия 3 МЕ перед каждым приемом пищи. Интраинфузионных нежелательных реакций не зафиксировано. На 3-и сут после инфузии выполнен развернутый клинический анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови. Отклонений в лабораторных показателях, связанных с введением белимумаба (в том числе цитопении, повышения активности печеночных трансаминаз), не зафиксировано.

Через 3 мес после начала терапии белимумабом при плановой госпитализации в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии у пациентки отсутствовали жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата, признаки клинической активности заболевания (поражение кожи и слизистых оболочек, артриты, проявления феномена Рейно, общая слабость). Результаты лабораторного исследования: гемоглобин — 104 г/л, АНФ Нер-2 1/1280

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография тазобедренных суставов (режим STIR) пациентки А. с системной красной волчанкой

Fig. 2. MRI of the hip joints (STIR) of patient A. with systemic lupus erythematosus



Примечание. Признаки аваскулярного некроза обеих головок бедренных костей (красные стрелки), а также признаки синовита (синие стрелки) обоих тазобедренных суставов. Источник: Каледа М.И. и соавт., 2023.

Note. Signs of avascular necrosis in both femoral heads (red arrows), as well as synovitis signs (blue arrows) of both hip joints.

Source: Kaleda M.I. et al., 2023.

смешанного свечения, количество лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, концентрация С-реактивного белка, креатинина и мочевины, активность трансаминаз, показатели общего анализа мочи, количество анти-ДНК, анти-РНП, анти-Sm, комплемента, анти-Ro/SS-A — в пределах референсных значений. Восстановился менструальный цикл, несколько уменьшились внешние признаки экзогенного гиперкортицизма. По причине короткого интервала от предыдущего обследования и отсутствия клинических симптомов контрольная МРТ пораженных суставов не проводилась. Доза метилпреднизолона в течение 3 мес после начала терапии белимумабом постепенно снижена до 8 мг/сут, продолжен прием микофенолата мофетила 1000 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг/сут. Инсулиноterapia отменена. Нежелательных реакций, связанных с введением белимумаба, в течение всего периода терапии не зафиксировано. Через 6 мес после начала терапии белимумабом доза метилпреднизолона снижена до 4 мг/сут, остальная терапия — без изменений. Клинических и лабораторных признаков обострения в период наблюдения с момента первой госпитализации в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии не зафиксировано.

Прогноз

Основываясь на собственном опыте, считаем, что при достижении контроля над активностью юСКВ в течение первых 6 мес после начала терапии на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов высока вероятность достижения длительной ремиссии болезни. Нормализация исходно высоких значений иммунологических показателей (анти-ДНК, анти-Sm, анти-РНП, анти-Ro/SS-A) также ассоциирована с относительно низким риском обострения юСКВ [16]. Однако наличие множественных очагов аваскулярного некроза не позво-

ляет с уверенностью судить о благоприятном прогнозе болезни даже в случае достижения стойкой ремиссии юСКВ, так как такие изменения считаются необратимыми [17]. Более того, множественные очаги аваскулярного некроза у пациентов с СКВ являются причиной болевого синдрома, нарушения функции суставов и, как следствие, инвалидности [18, 19]. Вероятно, во взрослом возрасте потребуются эндопротезирование, в первую очередь тазобедренных суставов [19]. В случае обострения заболевания велик риск реактивации стероидного диабета. Ключевое значение для прогноза будут иметь приверженность пациентки терапии, соблюдение щадящего режима физических нагрузок, рекомендаций по контролю лабораторных показателей индекса активности болезни SLEDAI, а также графика посещения врача-ревматолога. Таким образом, в целом прогноз развития болезни можно оценивать как неопределенный.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациентки А. представлены на рис. 3.

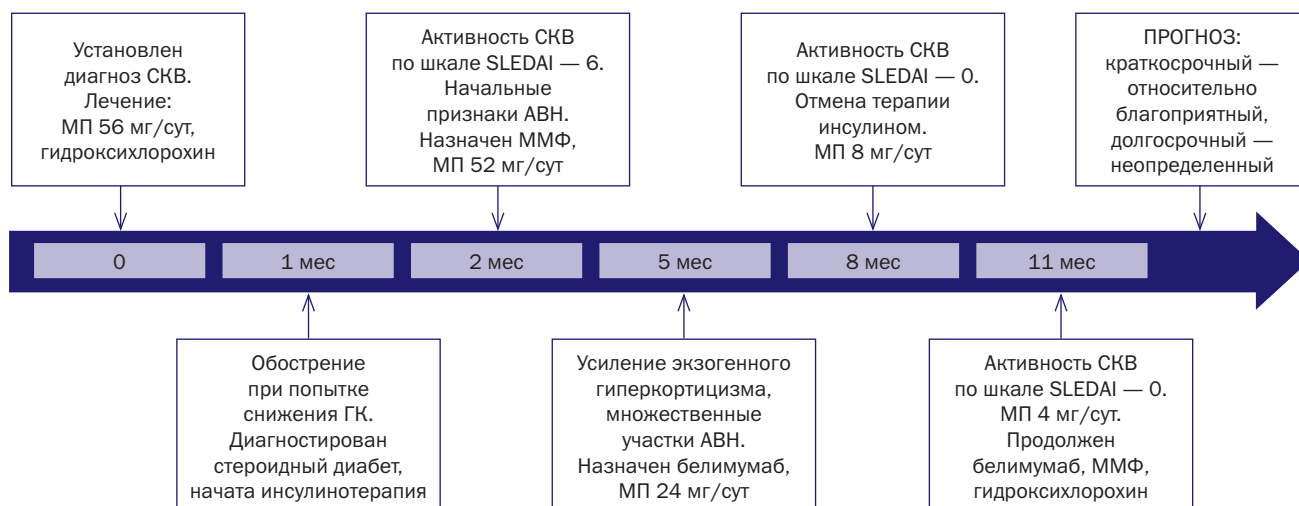
ОБСУЖДЕНИЕ

Стартовая терапия в стационаре по месту жительства включала высокую дозу глюкокортикоида и гидроксихлорохин, что соответствует действующим рекомендациям по лечению больных с юСКВ и необходимо для быстрого достижения контроля заболевания [20–22]. Однако следствием длительного применения глюкокортикоидов в высоких кумулятивных дозах является высокий риск развития побочных эффектов стероидной терапии [8, 23]. В этой связи снижение доз глюкокортикоидов после достижения первоначальных целей лечения является важной целью ведения больных с СКВ [23]. Добиться этого при отсутствии тяжелых органических нарушений можно применением гидроксихлорохина [5, 8, 10]. Этот препарат получают > 90% больных с юСКВ [24], что может

быть обусловлено не только его стероидсберегающим действием, но и снижением концентрации липидов в крови, риска тромбоваскулярных осложнений, развития стероидного диабета, а также гепатопротективным эффектом [5, 8]. У пациентов с юСКВ, длительно получающих гидроксихлорохин, отмечены и более низкие значения индекса повреждения SLICC по сравнению с теми, кто не получал данного препарата [25]. Однако у нашей пациентки течение основного заболевания через 1 мес после начала лечения осложнилось развитием стероидного диабета даже на фоне применения гидроксихлорохина. Предположение о наличии сахарного диабета 1-го типа, высказанное первоначально с учетом отягощенной наследственности, не подтвердилось. Тем не менее, такая настороженность обязательно должна присутствовать. Известно, например, что сахарный диабет 1-го типа имеется у 2–16% пациентов с юСКВ [26, 27], стероидный диабет развивается у 13% [28].

Уже при первой госпитализации в наше отделение у пациентки были обнаружены очаги аваскулярного некроза в бедренной кости. Частота таких осложнений при юСКВ, по разным данным, составляет 6–8,5% [19, 28], причем развитие аваскулярного некроза обнаруживается даже при небольшой средней продолжительности заболевания (около 2 лет) [19] с пиком частоты случаев в возрасте 15–23 лет [29, 30]. У нашей пациентки зафиксировано очень раннее формирование аваскулярного некроза, что может быть связано с такими факторами риска, как молодой возраст [29], высокая суточная доза глюкокортикоидов [19, 30, 31], женский пол [30, 32], высокая активность заболевания в дебюте [31, 33], наличие цитопении, поражение суставов [32, 33]. Кроме того, у пациентов с юСКВ, осложнившейся развитием аваскулярного некроза, как и у нашей пациентки, несколько чаще, чем у пациентов без аваскулярного некроза (статистически различия не подтверждены), наблюдался феномен Рейно, выявляли анти-РНП, анти-Sm и анти-Ro/SS-A [19].

Рис. 3. Пациентка А.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 3. Patient A.: disease development timeline, key events, and prognosis



Примечание. Отметка «0 мес» соответствует сроку установления диагноза юСКВ. СКВ — системная красная волчанка; ГК — глюкокортикоиды; МП — метилпреднизолон; ММФ — микофенолата мофетил; АВН — аваскулярные некрозы.

Note. “0 months” corresponds to the date of jSLE diagnosis. SLE (СКВ) — systemic lupus erythematosus; GC (ГК) — glucocorticoids; MEPN (МП) — methylprednisolone; MMF (ММФ) — mycophenolate mofetil; AVN (АВН) — avascular necrosis.

Наиболее частая локализация аваскулярного некроза — область коленных и тазобедренных суставов, значительно реже очаги некроза обнаруживают в области костей стоп, локтевых и плечевых суставов [29, 34]. Кроме того, для аваскулярного некроза характерны билатеральное вовлечение суставов, особенно в случае поражения тазобедренных суставов (до 90% всех случаев) [19], и множественные очаги некроза (у половины больных) [35]. Симметричное поражение обнаружено и у нашей пациентки — множественные очаги аваскулярного некроза в области коленных и тазобедренных суставов.

Принимая во внимание наличие выраженной тромбоцитопении в дебюте болезни и отягощенной наследственности по сахарному диабету, считаем, что было бы целесообразно назначить вместе с гидроксихлорохином и базисный цитостатический препарат. При таком подходе процедуру снижения дозы перорального глюкокортикоида можно было инициировать в еще более ранние сроки [8]. Цитостатическая терапия в описанном нами случае была назначена через 2 мес после установления диагноза СКВ с учетом активности заболевания, наличия стероидного диабета и впервые выявленных начальных признаков аваскулярного некроза. При госпитализации через 3 мес от начала нашего наблюдения отмечено значительное прогрессирование аваскулярного некроза и сохранение потребности в инсулинотерапии даже на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов и отсутствия признаков активности заболевания. В этой связи нами принято решение о назначении ГИБП белимумаб, блокирующего ключевые механизмы иммуннопатогенеза СКВ. Необходимость применения белимумаба пациентке обсуждалась еще при первой госпитализации в наш стационар. Однако из-за невозможности регулярного лекарственного обеспечения препаратом по месту жительства он не был назначен. После покупки препарата медорганизацией по месту жительства и с учетом необходимости эскалации темпов снижения дозы пероральных глюкокортикоидов терапия белимумабом была инициирована.

Белимумаб был первым препаратом, зарегистрированным для лечения больных с СКВ сначала в США, а затем и в других странах [4], в том числе и в Российской Федерации [6]. Препарат разрешен для лечения детей с СКВ в 2019 г. на основании результатов международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PLUTO (The Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy) [11]. Показана высокая эффективность препарата в отношении купирования слизисто-кожных проявлений СКВ, суставного синдрома, тромбоцитопении, а также при необходимости быстрого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов [11, 14], что было актуальным и для нашей пациентки. По данным J.S. Hui-Yuen и соавт., через 6 мес после начала терапии белимумабом пероральные глюкокортикоиды были отменены у 35% пациентов с юСКВ [36]. По другим данным, белимумаб позволяет сохранить низкую активность заболевания при использовании низких доз гидроксихлорохина и цитостатиков, что, безусловно, также важно для снижения риска развития осложнений терапии юСКВ [10]. В период терапии белимумабом у нашей пациентки отсутствовали признаки активности заболевания, удалось существенно снизить дозу пероральных

глюкокортикоидов (с 24 до 4 мг/сут метилпреднизолона) и отменить инсулинотерапию, что свидетельствует о высокой эффективности терапии.

Белимумаб хорошо переносится, инфузионные и серьезные постинфузионные реакции гиперчувствительности не зафиксированы [11, 14]. Частота нежелательных реакций в исследовании PLUTO в группе белимумаба была сопоставима с таковой в группе плацебо (79,2 и 82,5% соответственно) [11]; большинство нежелательных реакций были легкими и средней тяжести [11]. Среди нежелательных реакций чаще всего отмечали развитие инфекций легкой либо средней тяжести (тяжелые инфекции у 7,5% пациентов в исследовании PLUTO [11] и 11,5% — в исследовании D. Wang и соавт [14]).

В ходе наблюдения зафиксирована положительная динамика исходно высоких значений анти-Sm и анти-РНП, ассоциированных с высоким риском развития таких проявлений СКВ, как люпус-нефрит и поражение центральной нервной системы [16]. Снижение концентрации указанных аутоантител, напротив, ассоциирует со снижением риска обострения юСКВ [16]. В настоящее время сохраняется неопределенность прогноза развития болезни, который во многом будет зависеть от темпов прогрессирования очагов аваскулярного некроза, но в большой степени — от приверженности пациентки проводимой терапии, что особенно актуально при дебюте СКВ в подростковом возрасте [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белимумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, зарегистрированный для лечения детей с СКВ. Назначение белимумаба позволило стабилизировать состояние пациентки, существенно снизить дозу пероральных глюкокортикоидов, добиться ремиссии стероидного диабета с полной отменой инсулинотерапии, а также купировать клинические симптомы аваскулярного некроза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное пациентом и его законным представителем информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 24.03.2023). Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

Patient and his legal representative have signed informed consent on anonymous use of his medical data (results of examination, treatment, and observation) for scientific purposes (signed on 24.03.2023). The information provided in this article is impersonal, all the identifying information has been deleted.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в обследовании и лечении пациентки сотрудникам Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии — заместителю главного врача к.м.н. Г.Н. Светловой, заведующему детским отделением сахарного диабета д.м.н. Д.Н. Лаптеву, сотрудникам отделения лучевой диагностики НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the employees of the National Medical Research Center of Endocrinology — deputy head physician, candidate of medicine, G.N. Svetlova, head of pediatric department of diabetes mellitus, doctor of medicine, D.N. Laptev, and diagnostic radiology department of Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка рукописи выполнена в рамках фундаментальной научной темы (исследования, выполняемого в рамках государственного задания) № 1021051302580-4 в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

FINANCING SOURCE

The manuscript was prepared within the fundamental research topic (research within the state assignment)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 2016;25(4):355–363. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315606983>
2. Асеева Е.А., Лила А.М., Соловьев С.К. и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» // *Современная ревматология*. — 2022. — Т. 16. — № 5. — С. 13–21. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-13-21> [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):13–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-13-21>]
3. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):412–415. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094813>
4. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2503–2513. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S216193>
5. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) — Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):488–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.001>
6. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — № 4. — С. 367–383. — doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-367-383> [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367–383. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-367-383>]
7. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24(1):10–17. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203314547793>
8. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus

No. 1021051302580-4 at the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

И.П. Никишина

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

А.В. Фирса

<https://orcid.org/0009-0002-0402-3640>

Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):331–347. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>

9. Каледа М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В. и др. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — № 2. — С. 208–214. — doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-208-214> [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, et al. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-208-214>]

10. Chen F, Zheng Y, Chen X, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: A review of available data. *Front Immunol*. 2022;13:940416. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940416>

11. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1340–1348. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217101>

12. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1066-3>

13. Zeng HQ, Lu XP, Yan ZB, Ye ZZ. First case presentation of refractory pediatric bullous lupus erythematosus (BSLE) treatment with belimumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(21):7980–7985. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30151

14. Wang D, Shan C, Liu J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol*. 2022;13:1067721. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1067721>

15. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):180–189. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.180>

16. Bao S, Huang H, Jin Y, et al. Autoantibody-based subgroups and longitudinal seroconversion in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000834. doi: <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000834>

17. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809–813. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400506>

18. Rella V, Rotondo C, Altomare A, et al. Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5804. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105804>
19. Yang Y, Kumar S, Lim LS, et al. Risk Factors for Symptomatic Avascular Necrosis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2304–2349. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150464>
20. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
21. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2 // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 110–125. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877> [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(2): 110–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877>]
22. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
23. Hammam N, Evans M, Bell CF, et al. Evaluating the Use of Glucocorticoids Among Belimumab-Treated Patients With Systemic Lupus Erythematosus in Real-World Settings Using the Rheumatology Informatics System for Effectiveness Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(10):883–889. doi: <https://doi.org/10.1002/acr2.11482>
24. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2021;30(4):597–607. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203320984251>
25. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1627–1635. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23199>
26. Malagón C, Gomez MDP, Mosquera C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4): 369–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.11.006>
27. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, et al. Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8): 836–839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.009>
28. Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):267–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.010>
29. Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):609–615. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27236>
30. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep*. 2020;10(1):15563. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71923-w>
31. Kallas R, Li J, Petri M. Predictors of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(7):1122–1132. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24541>
32. Kunyakhm W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(2):152–157.
33. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):700–710.
34. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(2): 213–219. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.79b2.7179>
35. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al. Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0008-x>
36. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2288–2295. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150470>