

Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба

Насонов Е.Л.

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

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвернутых апоптозу и нетозу. Идентифицирован широкий спектр генетических нарушений, ассоциирующихся с «чувствительностью» к развитию заболевания и/или определенными вариантами его течения. Существенно расширились знания о механизмах поликлональной В-клеточной активации при СКВ. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ.

Разработка генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологий позволила определить группу патогенетически значимых цитокинов, в том числе BLYS (B-lymphocyte stimulator — важнейший компонент цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток), интерлейкин (ИЛ) 6, 17, 18, интерферон типа 1, фактор некроза опухоли (ФНО) α , которые участвуют в развитии воспаления и повреждения внутренних органов.

Проведены широкомасштабные клинические исследования различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных СКВ. Первым ГИБП, который начали применять для лечения СКВ, был ритуксимаб (РТМ). Несмотря на отсутствие официальной регистрации для лечения СКВ, РТМ включен в рекомендации EULAR, ACR и Ассоциации ревматологов России по лечению СКВ. Специально разработанный для лечения СКВ белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ) — предотвращает взаимодействие pBLYS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLYS может вызывать снижение выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировку В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, появление препарата позволит усовершенствовать фармакотерапию этого заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; инновационная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Евгений Львович Насонов; cancelar@irramn.ru

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба. Современная ревматология. 2014;(4):4–13.

New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab

Nasonov E.L.

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifactorial disease caused by complex interactions between the genetic and environmental factors underlying various innate and adaptive immunity disorders, including cytokine hyperproduction, abnormal B cell activation, impaired intracellular T-cell signaling, and defective apoptotic and necrotic cell clearance. A broad spectrum of genetic disorders associated with susceptibility to the disease and/or its definite variants has been identified. Our knowledge concerning the mechanisms of polyclonal B cell activation in SLE has advanced substantially. Various defects in the T cells regulating a B cell immune response have been detected.

The development of genetic, epigenomic, transcriptomic, and proteomic technologies could identify a group of pathogenetically relevant cytokines, including BLYS (the B-lymphocyte stimulator is the most important component of cytokine-mediated regulation of B cell function, proliferation, and differentiation), interleukin (IL) 6, 17, 18, type 1 interferon, and tumor necrosis factor- α , which are involved in the development of visceral inflammation and damage.

Large-scale clinical trials of different medications, primarily biological agents (BA), were conducted in patients with SLE. Rituximab (RTM) is the first BA to be used to treat this disease. Despite its official registration for the therapy of SLE, RTM is included in the EULAR, ACR, and Russia's Association of Rheumatologists guidelines for its treatment. Belimumab, a fully human recombinant IgG1 λ monoclonal antibody, specially designed to treat SLE, prevents the interaction of pBLYS with the receptors of autoreactive transitional and naive B cells, giving rise to the suppression of B cell hyperresponsiveness, autoantibody synthesis in particular. In addition, BLYS block may cause decreased survival of B cells in the germinal centers of lymphoid organs, differentiation of memory B cells into autoantibody-producing cells, and synthesis of proinflammatory cytokines (IL-21, IL-17, and others) that play an important role in the immunopathogenesis of SLE. Despite its moderate efficacy, belimumab will be able to improve pharmacotherapy for this disease.

Л Е К Ц И Я

Key words: *systemic lupus erythematosus; innovative therapy; biological agents.*

Contact: *Evgeny Lvovich Nasonov; cancelar@irramn.ru*

For reference: *Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):4–13.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-4-13>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1]. Характерной особенностью СКВ являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, наиболее ярким проявлением которых является синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов [2].

В последние годы отмечается нарастание заболеваемости и распространенности СКВ, что, вероятно, связано с одной стороны, с улучшением диагностики, а с другой — с увеличением продолжительности жизни пациентов. По данным эпидемиологических исследований, в США частота СКВ составляет 5,1 новых случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 52,2 на 100 тыс. населения [3, 4]. Клинические проявления СКВ варьируют от относительно благоприятного умеренного поражения кожи и суставов до тяжелого поражения почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и других органов, что в отсутствие терапии быстро приводит к смертельному исходу. Согласно материалам многоцентрового исследования (Euro-lupus project), посвященного распространенности и клиническим особенностям СКВ, наиболее частым проявлением болезни является артрит (48%), у трети пациентов имеется поражение кожи, у 28% — активный нефрит [5]. Примечательно, что обнаружение классического диагностического маркера СКВ — антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — ассоциируется с увеличением риска развития волчаночного нефрита (ВН; ОР 1,79) и гемолитической анемии (ОР 2,49), а волчаночно-антикоагулянта (ВА) — риска антифосфолипидного синдрома (АФС; ОР 1,2–1,53). В последние годы 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ существенно возросла и достигает 92%. В течение первых 5 лет болезни основной причиной летальности являются поражение внутренних органов, связанное с высокой активностью болезни, и инфекционные осложнения (60%), а в последующие годы — тромботические осложнения (около 30%). Ярким свидетельством прогресса в изучении СКВ стала разработка новых классификационных критериев заболевания [6], которые дают более точную характеристику спектра клинических проявлений СКВ и повышают роль лабораторных (иммунологических) нарушений в диагностике заболевания.

СКВ — мультифакторное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических (предрасположенность) и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвернутых апоптозу и нетозу. Полномасштабный скрининг генома позволил идентифицировать широкий спектр генетических нарушений (гены компонентов комплемента и Fcγ-рецепторов, ITGAM, PRDM1-ATG5,

TNFAIP3 и др.), ассоциирующихся с «чувствительностью» к развитию заболеванию и/или определенными субтипами (вариантами течения) болезни [7].

Существенный прогресс достигнут в расшифровке механизмов поликлональной В-клеточной активации, являющейся фундаментальным иммунопатологическим нарушением при СКВ [8]: преобладание незрелых В-клеток, увеличение количества CD27+/IgD- В-клеток памяти (post-switthed; резистентны к иммуносупрессии) и CD27-/IgD- В-клеток памяти (ассоциируется с ВН), функциональные дефекты регуляторных CD19+/CD24+ high/CD38high, синтезирующих «анти-воспалительный» цитокин интерлейкин (ИЛ) 10, и др. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток (нарушение внутриклеточной сигнализации, адгезии, костимуляции и др), регулирующих В-клеточный иммунный ответ, которые при СКВ имеют фенотип активированных/эффektorных клеток.

Разработка и практическая адаптация генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологий с использованием ДНК- и белковых микрочипов, полимерной цепной реакции и проточной цитометрии позволили идентифицировать группу патогенетически значимых цитокинов, в том числе BLyS (B-lymphocyte stimulator), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, интерферона (ИФН) типа 1, фактора некроза опухоли (ФНО) α, которые участвуют в развитии воспаления и повреждении внутренних органов, а, следовательно, могут быть «мишенями» для инновационной терапии СКВ [9]. Особый интерес вызывает В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator — BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell-activating factor — BAFF) и лиганд суперсемейства ФНО13b, который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [10, 11]. Напомним, что семейство BLyS принадлежит к суперсемейству ФНО и включает два цитокина (лиганды), BLyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand), которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BLyS и APRIL, BLyS рецептор 3 (BR3), трансмембранный активатор и кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophylin ligand Interactor — TACI) и В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen — BCMA). При этом BLyS более тесно взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL — только с TACI и BCMA. Идентифицировано две формы BLyS — связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBLyS проявляет биологическую активность. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BLyS-BR3, регулирует гомеостаз В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Данные, полученные при изучении трансгенных мышей с гиперэкспрессией BLyS, свидетельствуют о том, что его гиперпродукция ассоциируется с раз-

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяемые при СКВ

Препарат	Механизм действия	Показание
ГК	Индукция синтеза «противовоспалительных» цитокинов (ИЛ10, рецепторный антагонист ИЛ1, аннексин 1); подавление экспрессии молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ6, ФНО α); подавление процессинга и презентирования антигенов Т-лимфоцитам; подавление синтеза ЦОГ2	Все формы СКВ
НПВП	Подавление синтеза ЦОГ1 и ЦОГ2	Лихорадка, серозит, артрит
Аминохинолиновые препараты	Иммуномодулирующая активность (Toll-like рецептор 9): увеличение рН в лизосомах и интерференция с процессингом антигенов	Все формы СКВ. Эффективны в отношении артрита, недомогания, кожной сыпи, снижают риск развития тромбозов, атеросклеротического поражения сосудов, необратимого повреждения внутренних органов
АЗА	Иммуносупрессивная активность: аналог пурина, подавляющий синтез ДНК в лимфоцитах	Обострение СКВ, поддерживающая терапия ВН (III и IV класса); стероидсберегающий эффект
ЦФ	Иммуносупрессивная активность: алкилирующие метаболиты подавляют деление клеток за счет перекрестного связывания ДНК и синтеза ДНК в лимфоцитах	ВН и тяжелые проявления СКВ
МТ	Подавление воспаления и иммуномодулирующая активность: антифолатная активность	Умеренная активность СКВ с поражением кожи и суставов
ЦсА	Иммуносупрессивная активность: подавление активации кальциневрина, синтез ИЛ2 и деления Т-клеток между G0- и G1-фазами	Умеренная активность СКВ
ММФ	Иммуносупрессивная активность: подавление синтеза монофосфатдегидрогеназы и гуанозина, пролиферации Т- и В- клеток	Умеренная/высокая активность СКВ; индукционная и поддерживающая терапия ВН
РТМ	Деплеция В-клеток	Умеренная/высокая активность СКВ; индукционная и поддерживающая терапия ВН
Белимумаб	Подавление активации аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток	Умеренная/высокая активность СКВ, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения АНФ и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии

Примечание. ЦсА – циклоспорин А.

витием волчаночноподобных аутоиммунных проявлений. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (MRL/Mg-lpr/lpr, NZB/NZW F1) была выявлена гиперпродукция BlyS, а введение rBlyS-рецептора существенно продлевало жизнь.

Согласно современным рекомендациям («Лечение до достижения цели», «Treat to Target»), основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний [12, 13]. Важное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и аминохинолиновые препараты [1] (табл. 1), тактика применения которых при СКВ представлена в табл. 2. Недавно разработаны международные рекомендации (EULAR, ACR), рекомендации Ассоциации ревматологов России, касающиеся лечения СКВ и ВН [14–17]. В соответствии с этими рекомендациями для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно важных органов должны быть использованы низкие дозы ГК и/или аминохинолиновые препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначают в течение короткого времени и только пациентам с низкой степенью вероятности развития нежелательных явлений (НЯ). При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьше-

ния их дозы возможно использование иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн (АЗА), мофетила микофенолат (ММФ) или метотрексат (МТ). При прогрессирующем течении СКВ с высокой активностью и тяжелым поражением внутренних органов ГК назначают в высоких (подавляющих) дозах. При критических ситуациях или неэффективности приема ГК внутрь применяют пульс-терапию метилпреднизолоном (МП). Иммуносупрессивные препараты назначают при прогрессирующем течении СКВ, высокой активности, поражении жизненно важных органов и систем, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Для индукционной терапии (3–6 мес) используется циклофосфан (ЦФ) или ММФ в комбинации с пульс-терапией 6-МП и последующим назначением ГК внутрь. После достижения клинико-лабораторного эффекта иммуносупрессивные препараты используют в качестве поддерживающей терапии. Помимо основной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами, все пациенты должны получать аминохинолиновые препараты, а при наличии протеинурии – блокаторы ангиотензиновых рецепторов. При повышении уровня холестерина рекомендуется назначение статинов, а при риске тромбоза (АФС) – низкие дозы аспирина и/или варфарина.

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Общие принципы лечения СКВ

Параметр	Низкая активность/ обострение	Умеренная активность/ обострение	Высокая активность/ обострение (без ВН)	Высокая активность/ обострение (ВН)
Типичные проявления	Кожная сыпь, артралгии, недомогание	Артрит, плеврит, перикардит, язвы в ротовой полости, ограниченная кожная сыпь, поражение почек	Распространенная кожная сыпь, тяжелый плеврит, перикардит, поражение ЦНС	Повышение АД, отеки, изменение осадка мочи
Индукционная терапия	Плаквенил 400 мг/сут, НПВП	Преднизолон 20–30 мг/сут; АЗА 2–3 мг/кг/сут, или МТ около 15 мг/нед, или ММФ 2–3 г/сут, или белимумаб по 10 мг/кг ежемесячно	Преднизолон около 60 мг/сут (или пульс-терапия МП 500–1000 мг х 3, в/в) и ММФ 2–3 г/сут; РТМ по 500–1000 мг еженедельно или 1 раз в 2 нед, в/в (максимальная суммарная доза – 2000 мг); ЦФ п/о или в/в	Преднизолон около 60 мг/сут (или пульс-терапия МП 500–1000 мг х 3, в/в) и ЦФ 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 мес (протокол NIH) либо по 500 мг каждые 2 нед, до 6 инфузий (протокол Euge-Lupus), или ММФ 2–3 г/сут, или РТМ по 500–1000 мг еженедельно либо 1 раз в 2 нед, в/в (максимальная суммарная доза – 2000 мг)
Поддерживающая терапия	Плаквенил 200 мг/сут	Преднизолон 5 мг/сут и АЗА 50 мг/сут, или МТ 10–15 мг/нед, или ММФ 750 мг/нед; плаквенил 200 мг/сут	Преднизолон ≤10 мг/сут и ММФ 1 г/сут или АЗА 50–100 мг/сут	Преднизолон ≤10 мг/сут, или ММФ 1 г/сут, или АЗА 50–100 мг/сут; плаквенил 200 мг/сут

Примечание. В/в – внутривенное введение (здесь и в табл. 3); п/о – перорально. АД – артериальное давление.

Прогресс в расшифровке патогенетических механизмов СКВ, в первую очередь роли В-клеток, а также неудовлетворенность результатами лечения СКВ, главным образом отдаленным прогнозом, стимулировало проведение широкомасштабных клинических исследований различных лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [18–20]. Действительно, длительная терапия ГК и иммуносупрессивными препаратами ассоциируется с развитием НЯ (атеросклеротическое поражение сосудов, инфекционные осложнения, остеопоротические переломы костей скелета, увеличение риска злокачественных новообразований и др.) и не тормозит накопление органических повреждений, приводящих к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни пациентов [13].

Первым ГИБП, который начали применять для лечения СКВ, был ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела (мАТ) к CD20-антигену В-клеток [21]. Хотя в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) II/III фазы EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE evaluation of Rituximab) и LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), касающихся применения РТМ при СКВ, были получены отрицательные результаты [22, 23], это, вероятнее всего, связано с недостатками протоколов этих РПКИ, например применением очень высоких доз ГК. Отсутствие официальной регистрации для лечения СКВ существенно не повлияло на отношение к РТМ как эффективному препарату у таких пациентов [24, 25] и послужило основанием для его включения в рекомендации EULAR [14], ACR [15] и Ассоциации ревматологов России [16] по лечению СКВ. Кроме того, РТМ зарегистрирован для лечения системных некротизирующих васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами и входит в клинические рекомендации по лечению этой группы заболеваний [26]. В настоящее время запланировано несколько открытых

исследований, посвященных оценке эффективности РТМ при ВН, в том числе как компонента индукционной и поддерживающей терапии без применения ГК [27]. Международный и российский опыт применения РТМ при СКВ детально рассмотрен в нашей предыдущей публикации [21].

Белимумаб (Belimumab, BENLYSTA, GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), предотвращают взаимодействие рBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток [28, 29], что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировке В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтезу «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Белимумаб – первый ГИБП, который специально разработан для лечения СКВ. Его внедрение в клиническую практику является одним из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет и стимулировало новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний [20, 30]. Зарегистрированными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения анти-нуклеарного фактора – АНФ – и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективностью стандартной терапии.

Белимумаб вводят путем внутривенных инфузий. Продолжительность полужизни (T_{1/2}) препарата составляет 19–20 дней, объем распределения небольшой (69–112 мл/кг), клиренс медленный (7 мл/сут/кг). На фармакокинетику белимумаба не оказывает влияние сопутствующая терапия НПВП, антималярийными препаратами, ГК, МТ, АЗА и ММФ. Длительность инфузии составляет 1 ч, доза –

Л Е К Ц И Я

Таблица 3. Характеристика клинических исследований белимумаба при СКВ

Фаза	Исследование	Характеристика пациентов	n	Продолжительность лечения, дозы
I	LBSL01 (NCT00657007) [31]	СКВ со стабильным течением ≥ 2 мес до скрининга	70	21 день, белимумаб 1, 4, 10, 20 мг/кг 1 или 2 в/в через 21 день
II	LBSL02 (NCT00071487) [32]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 4) в момент скрининга, стабильная схема лечения СКВ, в анамнезе – АНФ+ или анти-дсДНК+	449	52-недельное РПКИ и 24-недельная продленная фаза, белимумаб 1, 4, 10 мг/кг в/в
III	BLISS-52 (NCT00424476) [34]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 6), стабильная схема лечения СКВ, АНФ+/анти-дсДНК+ в две различные временные точки	865	52-недельное РПКИ, белимумаб 1 или 10 мг/кг в/в
III	BLISS-76 (NCT00410384) [35]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 6), стабильная схема лечения СКВ, АНФ+/анти-дсДНК+ в две различные временные точки	819	76-недельное РПКИ, белимумаб 1 или 10 мг/кг в/в; первичная конечная точка к 52-й неделе

10 мг/кг. Первые 3 инфузии препарата проводятся каждые 3 нед, а последующие – каждые 4 нед.

Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает 4 РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центра), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время – более 7 лет (табл. 3) [29].

В исследовании I фазы оценивалась безопасность белимумаба в дозе 1, 4, 10 и 20 мг/кг [31]. Пациенты получили 1 или 2 дозы препарата в течение 21 дня. Установлены хорошая переносимость лечения и широкий спектр иммунологических эффектов, отражающий влияние препарата на различные субпопуляций В-клеток.

Данные, полученные в исследовании I фазы, послужили основанием для проведения РПКИ II фазы [32], в процессе которого пациентам назначали белимумаб в дозе 1, 4 и 10 мг/кг или плацебо (ПЛ) на фоне стандартной терапии. Хотя в этом исследовании не достигнута ни одна из намеченных первичных конечных точек – снижение показателя SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index – SS) к 24-й неделе, время до первого обострения СКВ на протяжении 52 нед, – свидетельствующих о более высокой эффективности белимумаба, чем ПЛ, были сделаны принципиально важные выводы, позволившие более правильно спланировать последующие РПКИ. Они касались особенностей сопутствующей терапии, времени оценки эффективности лечения, подбора пациентов в зависимости от базальных иммунологических нарушений (серопозитивные по АНФ $\geq 1:80$ и/или анти-дсДНК ≥ 30 МЕ/мл пациенты лучше отвечали на терапию белимумабом) и, самое главное, послужили основанием для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index – SRI). Этот индекс включает следующие параметры: динамика показателя SS на ≥ 4 пункта, отсутствие новых обострений в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B и стабильное состояние пациента по мнению врача (Physician's Global Assessment – PGA) – увеличение на $< 0,3$ пункта [33]. При анализе результатов II фазы выявлена существенно более высокая эффективность белимумаба по сравнению с ПЛ.

В настоящее время завершены 2 РПКИ III фазы, BLISS-52 и BLISS-76 [34, 35], результаты которых послужили основанием для регистрации препарата (табл. 4). Первичной конечной точкой BLISS-52 и BLISS-76 был индекс SRI, разра-

ботанный в рамках исследования II фазы. Критериями включения в исследования были стабильная базовая терапия аминохинолиновыми и иммуносупрессивными препаратами (МТ, АЗА, ММФ), ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений. Критериями исключения были тяжелое поражение почек и ЦНС.

В исследовании BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль), было включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК [34]. Улучшение индекса SRI через 52 нед достоверно чаще имело место у пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ (51 и 58% против 44%). Различий в частоте НЯ на фоне лечения белимумабом и ПЛ не отмечено.

В исследование BLISS-76 включено 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования составила 76 нед [31]. Не отмечено достоверных различий в эффективности белимумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению с ПЛ (40,6 против 33,8%). Однако на фоне лечения белимумабом в дозе 10 мг/кг через 52 нед улучшение индекса SRI наблюдалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2 против 33,8%), хотя результаты не достигали статистической достоверности через 76 нед.

Таким образом, в обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом была достигнута первичная конечная точка (снижение SRI), что свидетельствует об эффективности препарата. Обращает на себя внимание меньшая эффективность лечения в исследовании BLISS-76, чем в BLISS-52, и некоторое ее снижение концу 76-й недели. Однако при использовании более «жестких» критериев (снижение SLEDAI на 5, 6 и 7 пунктов) эффективность терапии белимумабом (10 мг/кг) была достоверно выше, чем ПЛ ($p < 0,05$). В обоих исследованиях уменьшение индексов SLEDAI и BILAG было в первую очередь связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений. Как и в исследовании II фазы, на фоне лечения белимумабом наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект особенно заметен в открытой фазе этих исследований (более 6 лет) и связан с механизмом действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не с цитотоксическим эффектом препарата.

Л Е К Ц И Я

Таблица 4. Эффективность белимумаба при СКВ по данным исследований фазы III

Параметр	БЛИСС-52		БЛИСС-76			
	ПЛ + стандартная терапия (n=287)	белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=288)	ПЛ + стандартная терапия (n=275)	белимумаб 10 мг/кг + стандартная терапия (n=271)	белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=273)	
Первичные конечные точки эффективности, SRI (52-я неделя), % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	44	51 1,6 (1,1–2,2) p=0,0129	58 1,8 (1,3–2,6) p=0,0006	34	41; p=0,104 1,3 (0,9–1,9) p=0,104	43; p=0,021 1,5 (1,3–2,6) p=0,0207
Компоненты SRI: снижение SS≥4, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	46	53 1,51 (1,07–2,1) p=0,0189	58 1,71 (1,2–2,4) p=0,0024	36	43 1,36 (0,96–1,93) p=0,0869	47 1,63 (1,115–2,32) p=0,0062
отсутствие ухудшения индекса BILAG, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	73	79 1,38 (0,93–2,04) p=0,1	81 1,62 (1,09–2,42) p=0,01	65	75 1,63 (1,12–2,37) p=0,0108	69 1,2 (0,84–1,73) p=0,3
отсутствие ухудшения PGA, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	69	79 1,68 (1,15–2,47) p=0,0078	80 1,74 (1,18–2,55) p=0,0048	63	73 1,6 (1,11–2,30) p=0,012	69 1,32 (0,92–1,9) p=0,125
Вторичные конечные точки эффективности: обострение СКВ через 52 нед* ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	84	126 0,75 (0,62–0,90) p=0,0026	119 0,76 (0,63–0,9) p=0,0036	82	85 0,89 (0,74–1,08) p=0,2324	84 0,93 (0,78–1,13) p=0,4796
SRI через 76 нед, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ				32	39 1,3 (0,9–1,9) p=0,1	39 1,3 (0,9–1,9) p=0,13
Снижение дозы преднизолона ≥25% до <7,5 мг/сут,** % больных	12	20,6	18,6	12,7	19,2	17,5

Примечание. BLISS – Belimumab International SLE Study. * – время до первого обострения (дни, медиана); ** – между 40-й и 52-й неделей.

Другой важной вторичной конечной точкой было снижение дозы ГК. Тенденция (хотя статистически недостоверная) к «стероидсберегающему» эффекту белимумаба была отмечена еще в исследовании II фазы. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLISS-76 у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (10 мг/кг), по сравнению с ПЛ было возможным снижение дозы ГК (25% снижение дневной дозы <7,5 мг/сут через 52 нед). Отмечена четкая тенденция к положительной динамике показателей качества жизни (шкала FACIT Fatigue Scale и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг.

По данным суммарного анализа пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, через 52 нед у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ, отмечалось улучшение мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений (домены BILAG и SS) и иммунологических нарушений (домен SS) [36]. У существен-

но меньшего числа пациентов выявлена отрицательная динамика более редко наблюдавшихся исходно (<16%) форм органной патологии, таких как васкулит, поражение ЦНС, а также гематологических и почечных нарушений.

Особый интерес представляет улучшение иммунологических показателей, подтверждающее клинические данные о выраженном иммуномодулирующем действии препарата. Так, по данным W. Stohl и соавт. [37], на фоне лечения белимумабом (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75) наблюдалась нормализация биомаркеров, отражающих активность СКВ, а именно гипергаммаглобулинемии, титров аутоантител (антител к ДНК, SM-антигену, антирибосомальных антител и антител к кардиолипину), а также увеличение концентрации C3- и C4-компонентов комплемента. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных и активированных В-клеток и плазматических клеток), в то время как уровень

Л Е К Ц И Я

Таблица 5. Частота НЯ (%) на фоне лечения белимумабом и ПЛ (фазы II и III)

Параметр	Стандартная терапия + ПЛ (n=675)	Стандартная терапия + белимумаб 1 мг/кг (n=673)	Стандартная терапия + белимумаб 10 мг/кг (n=674)
НЯ	92,4	93,0	92,7
Тяжелые НЯ	15,9	18,6	17,4
НЯ (>10%):			
головная боль	20,7	20,5	21,1
ОРВИ	10,3	19,0	17,5
артралгии	16,6	14,9	16,2
тошнота	12,1	13,1	12,9
мочевая инфекция	12,1	13,7	12,9
диарея	9,2	12,0	11,9
недомогание	10,4	10,5	9,8
Тяжелые НЯ (>1%)	15,9	18,6	17,4
По крайней мере 1 НЯ:			
пневмония	1,5	1,0	0,9
фебрильная лихорадка	0,4	0,7	1,3
мочевая инфекция	0,6	1,0	0,7
целлюлит	0,3	1,0	0,1

В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и CD4+ и CD8+ Т-клеток не менялся.

По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [38], эффективность белимумаба у пациентов с высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (≥ 10), гипокомplementемией и увеличением уровня анти-дсДНК (по сравнению с ПЛ) была существенно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимумаб. Кроме того, в этой подгруппе пациентов наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК, и качества жизни.

Согласно критериям включения, в исследования BLISS не входили пациенты с активным ВН, а оценка параметров поражения почек специально не анализировалась. Тем не менее данные ретроспективного (post-hoc) анализа свидетельствуют о благоприятном действии белимумаба на функцию почек: снижение частоты обострений ВН, протеинурии (в том числе выраженной), увеличение частоты ремиссий, снижение серологической активности болезни [39]. При этом эффективность белимумаба была выше у пациентов, получавших ММФ и имевших высокую серологическую активность болезни. E.E. Flieberg и соавт. [40] наблюдали пациентку с прогрессирующим пролиферативным ВН (класс III), у которой, несмотря на хороший клинический эффект ГК и ММФ (отменен из-за развития НЯ), сохранялась выраженная протеинурия. Назначение белимумаба привело к быстрому исчезновению протеинурии и развитию стойкой клинической ремиссии.

Большой интерес представляют данные клинических наблюдений, свидетельствующие о высокой эффективности монотерапии белимумабом в отношении поддержания ремиссии у пациентов с активным ВН, индуцированной РТМ и ММФ (отменен из-за развития НЯ) [41]. Недавно было показано, что у новозеландских мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием (NZB/W:F1) комбинированная терапия РТМ и блокатором BAFF-рецепторов более эффективно подавляет прогрессирование нефрита и других проявлений волчаночного процесса, снижает число В-клеток маргинальной зоны, плаз-

мобластов и патогенных аутоантител, чем монотерапия этими препаратами [42]. Следует также подчеркнуть, что увеличение концентрации VLyS коррелирует с активностью СКВ, мышечно-скелетными, кожными и почечными нарушениями и, что самое важное, прогрессированием поражения внутренних органов, по данным 5-летнего динамического наблюдения [43], а развитие обострения СКВ на фоне лечения РТМ ассоциируется с повышением концентрации VLyS [44]. Эти данные открывают перспективы для комбинированной (РТМ и белимумаб) и персонифицированной терапии СКВ с использованием белимумаба.

По данным РПКИ, белимумаб хорошо переносится, наиболее частыми НЯ были инфекционные осложнения, боль в суставах, головная боль, диарея, тошнота, изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения (табл. 5). Частота летальных исходов была выше в группах белимумаба, чем ПЛ (0,7 и 0,9% против 0,4%). Очень редко отмечено развитие тяжелых инфекций и депрессии, однако психические нарушения чаще имели место на фоне терапии белимумабом, чем ПЛ (0,8 против 0,4%).

Большой интерес представляют данные длительных пострегистрационных исследований [45] и предварительные результаты применения белимумаба в реальной клинической практике (табл. 6). E.M. Ginzler и соавт. [45] оценили эффективность и безопасность белимумаба в течение 7 лет непрерывной терапии у пациентов с СКВ (n=345), закончивших РПКИ – BLISS-52 и BLISS-76. В течение этого периода эффективность терапии (индекс SRI) отмечена у 57% (через 2 года) и у 65% (через 7 лет) АНФ-позитивных пациентов с СКВ. Частота обострений составила 7 и 9% соответственно. Отмечено снижение уровня антител к дсДНК на 40–60% по сравнению с исходным показателем. В течение этого периода удалось снизить среднюю дозу ГК на 50–55%. Особенно важно, что на фоне длительного применения белимумаба не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений и общей частоты НЯ и развития необычных НЯ. По предварительным данным, смертность в группе пациентов, получавших белимумаб, составила 0,4/100 пациентов-лет, что несколько ниже, чем смертность в общей по-

Л Е К Ц И Я

Таблица 6. Эффективность белимумаба по данным постмаркетинговых исследований

Источник	n	Основные проявления	Оценка эффекта	3 мес	Эффективность, % 6 мес	12 мес	Отмена, %	НЯ, %
A.D. Askanaase и соавт. [48]	151	Артрит – 73,5%, мышечно-скелетные проявления – 51,0%, серозит – 17,2%	Мнение врача о 50% улучшении	47,8	58,2	Н. д.	13,2	9,3
C. Collins и соавт. [49]	384	Н. д.	Мнение врача о 50% улучшении	Н. д.	47,1	30,2	11,2	18,6
J. Yazdany и соавт. [50]	68	Артрит – 52%, мышечно-скелетные проявления – 19%, серозит – 8%	Общая оценка пациентом	Н. д.	Н. д.	Н. д.	26,5	5,9
A. Schwarting и соавт. [51]	102	Н. д.	Мнение врача об улучшении: ≥20%, ≥50% ≥80%	Н. д.	78 42 9	Н. д.	4	2
K. Shum и соавт. [52]	68	Артрит – 77,9%, кожная сыпь – 42,6%, серозит – 19,1%	Мнение врача	Улучшение у 17 из 23 пациентов (артрит и сыпь)				
P. Brito Zenon и соавт. [53]	10	Кожная сыпь – 4 пациента, васкулит – 3, нефрит – 1	Мнение врача	Улучшение у 8 пациентов (80% – у 5)				20
I. Pardis и соавт. [54]	14	Артрит – 9 пациентов, кожная сыпь – 11, серозит – 3, поражение ЦНС – 4, цитопения – 3, неактивный ВН – 9			Снижение индексов SLAM (p=0,001) и SLEDAI (p=0,007); снижение дозы ГК (p=0,003)	Снижение индексов SLAM (p=0,028) и SLEDAI (p=0,012); снижение дозы ГК (p=0,008)		

Примечание. Н. д. – нет данных.

пуляции пациентов с СКВ – 1,63 [46]. Частота злокачественных новообразований составила 0,7/100 пациентов-лет. Это соответствует частоте злокачественных новообразований при СКВ, по данным эпидемиологических исследований (0,53/100 пациентов-лет) [47]. Развитие гипогаммаглобулинемии привело к прерыванию лечения только у 4 пациентов.

Результаты применения белимумаба при СКВ в реальной клинической практике представлены в табл. 6. A.D. Askanaase и соавт. [48] опубликовали данные пострегистрационного применения белимумаба в 3 крупных ревматологических центрах США, которые указывают на его эффективность (около 50%) и относительную безопасность в реальной клинической практике. Имеются предварительные данные многоцентрового ретроспективного исследования OBSERVE [51], касающегося применения белимумаба в реальной клинической практике (n=102). Наиболее частыми клиническими проявлениями в группе пациентов, получавших белимумаб, были артрит, высокий уровень анти-дсДНК, выраженное недомогание, сыпь, гипокомплементемия. Показаниями для назначения белимумаба были недостаточная эффективность предшествующей терапии (88%), ухудшение общего состояния (61%), необходимость снизить дозу ГК (40%). Через 6 мес клинический эффект отмечен у 78% (улучшение ≥20%), 42% (улучшение ≥50%) и 25% (улучшение ≥80%) пациентов соответственно. Отмечен явный стероидсберегающий эффект препарата. Из-за недостаточной эффективности или НЯ белимумаб был отменен только у 6% пациентов.

Таким образом, несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, в первую очередь при иммунологически активном варианте заболевания, но без тяжелых потенциально смертельных проявлений (ВН, поражение ЦНС), разработка и внедрение препарата в клиническую практику – важный шаг вперед, который позволит усовершенствовать фармакотерапию этого заболевания. Учитывая данные

Л Е К Ц И Я

клинических исследований и механизм действия белиму-маба (подавление накопления патологических аутореак-тивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечат-ление, что это перспективный препарат для замедле-ния прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, ин-дуцированной высокими дозами ГК, ЦФ или РТМ, опти-мизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска

необратимого повреждения внутренних органов. Созда-ние белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применения ГИБП и соз-данием нового класса лекарственных препаратов — инги-биторов BlyS, которые могут иметь важный терапевтиче-ский потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Lisnevskaja J, Murphy G, Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
- Wahren-Herlenius M, Dornier T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382:819–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60954-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60954-X).
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23177>.
- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:257–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
- Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR, et al. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18:869–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120330910683>.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
- Arriens C, Mohan C. Systemic lupus erythematosus diagnostics in the «omics» era. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:671–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.13.59>.
- Tobon GJ, Izquierdo JH, Cañas CA. B lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity – focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:827254. DOI: 10.1155/2013/827254. Epub 2013 Sep 26.
- Yat Hin Yap D, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus – from bench to bedside. *Nephrology*. 2013;18:243–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12047>.
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365–73. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.33.
- Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BlyS и APRIL при системной крас-ной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–52. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BlyS and april in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-545-552>.
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
- Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmunity Rev*. 2014;13(7):770–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.055. Epub 2014 Jan 27.
- Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.117200>.
- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkins A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797–808. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21664>.
- Национальные рекомендации по лечению системной красной волчанки, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu sistemnoi krasnoi volchanki, 2013 (proekt)] [National recommendations about treatment of a system red volchanka, 2013 (project)]. Available from: www.rheumatolog.ru
- Stohl W. Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:705–20. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.136.
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382:809–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60889-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60889-2).
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2014;52:311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52:311–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>.
- Соловьев СК, Торгашина АГ, Насонов Е.Л. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва: Издательство ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Solov'ev SK, Torgashina AG, Nasonov E.L. *Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-In-cel-lular therapy in rheumatology: focus on rituximab. Nasonov EL, editor. Moscow: Izdatel'stvo IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>.
- Rovin BR, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of Rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the LUPIS Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26. DOI: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
- Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:ii66–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202204.
- Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:106–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs285>.
- Guerry M-J CL, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):634–43.

Л Е К Ц И Я

- DOI: 10.1093/rheumatology/ker150.
Epub 2011 May 25.
27. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>.
28. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol.* 2012;30:69–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2076>.
29. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;51(5):13–20. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(5):13–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
30. Runkel L, Stacey J. Lupus clinical development: will belimumab's approval catalase a new paradigm for SLE drug development? *Exp Opin Biol Ther.* 2014;14:491–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2014.884065>.
31. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2506>.
32. Wallace DJ, Stohl W, Ginzler EM, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1168–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24699>.
33. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1143–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24698>.
34. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
35. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30613>.
36. 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;71(11):1833–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
37. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2328–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34400>.
38. 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.
39. 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;22:63–72. DOI: 10.1177/0961203312465781.
40. Flieber EE, Korsten P, Koziolok MJ, et al. Successful treatment of a mycophenolate mofetil-refractory proliferative lupus nephritis with Belimumab in a 19-year-old woman. *Lupus.* 2013;22:1523–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120331350414>.
41. Kraaij T, Huizinga TWJ, Rabelink TJ, Onno Teng YK. Belimumab after Rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2122–4. DOI: 10.1093/rheumatology/key369.
42. Lin We Yu, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B-cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in spontaneous or accelerated murine lupus model. *Arthritis Rheumatol.* 2014. DOI: 10.1002/art.38907.
43. McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in a Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1279–84. DOI: 10.1093/rheumatology/key120.
44. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAGG levels are associated with rising anti-double-strand DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2672–9. DOI: 10.1002/art.38074.
45. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus svtandart therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41:399–07. DOI: 10.3899/jrheum.121368.
46. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21955>.
47. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An International cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1481–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21029>.
48. Askanase AD, Yazdany J, Molta CT. Post-marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin N Amer.* 2014;40:507–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.04.007>.
49. Collins C, Dall'Era M, Ogelsby A, et al. 12-month outcome response to belimumab at three months. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1740.
50. Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guerrero J, et al. Post-marketing experience with belimumab in US Lupus Centers: data from the Lupus Clinical Trials Consortium. Inc. (LCTC) National Patients Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1605.
51. Schwarting A, Koscieny VB, Carnarius H, et al. Outcome in systemic lupus erythematosus patients with belimumab in clinical practice setting: results from the OBSErve study in German. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4117.
52. Shum K, Buyon J, Franks A, et al. Favorable response to belimumab seen at three months. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 (Suppl 3):673. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.615>.
53. Brito Zenon P, Caminal-Montero L, Chamorro A, et al. Blocking the human B lymphocyte stimulator molecule (BLyS) using a monoclonal antibody (Belimumab) in systemic lupus erythematosus: first results in real-life Spanish patients with refractory disease (BIOGEAS-SEMI Registry). *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5447.
54. Parris I, Svenungsson E, Axelsson M, Gunnarsson I. Decreased SLE disease activity and corticosteroid usage and no renal flares during Belimumab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3876.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.