

Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки

Насонов Е.Л., Соловьев С.К.

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

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

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 29.05.14



Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, академик РАН, доктор мед. наук, профессор



С.К. Соловьев – руководитель лаборатории интенсивных методов терапии ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, доктор мед наук, профессор

Для лечения системной красной волчанки (СКВ) используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, однако большинство из них не получили официального одобрения регулирующих органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Успешное применение генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток) и регистрация белимумаба (моноклональные антитела к BLyS) для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; моноклональные антитела; ритуксимаб; белимумаб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–321.

PROSPECTS FOR PHARMACOTHERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Nasonov E.L., Solovyev S.K.

The whole armory of the drugs used in rheumatology is employed to treat systemic lupus erythematosus (SLE); however, most of them have not got regulatory authorities' approval and are used off-label for SLE. The successful use of a biological agent rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies) and the registration of belimumab (anti-BLyS monoclonal antibodies) for the treatment of SLE have spurred the development of novel approaches to treating this disease.

Key words: systemic lupus erythematosus; monoclonal antibodies; rituximab; belimumab.

For reference: Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):311–321.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. За последние 50 лет прогноз у пациентов с СКВ существенно улучшился. Если в 1950 г. 4-летняя выживаемость пациентов с СКВ составляла 50%, то в настоящее время свыше 85% пациентов

живут 15 лет и более. Для лечения СКВ используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые производные, цитотоксические препараты (циклофосфамид, азатиоприн), иммуномодулирующие агенты (микофенолата мофетил – ММФ), экстракорпоральные методы очищения крови и др. [1, 2]. Однако большинство из них не получили официального одобрения регулирую-

ших органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали разработку и проведение широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), подавляющих развитие иммуновоспалительного процесса [3–5]. Некоторые из этих препаратов уже широко используются в ревматологии для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, а также онкогематологических заболеваний [6].

Блокада и модуляция функции В-клеток

По современным представлениям, В-клетки играют центральную роль в иммунопатогенезе СКВ [3, 7, 8]. Нарушение функции В-клеток не только приводит к гиперпродукции аутоантител, являющихся важнейшим серологическим маркером заболевания, но и затрагивает важные механизмы активации Т-клеток, синтеза цитокинов, модуляции активности дендритных клеток и др. По функциональным характеристикам при СКВ В-клетки можно условно разделить на три категории [8]: патогенные (аутоиммунные) В-клетки, протективные В-клетки, участвующие в защите организма от патогенных микроорганизмов, и регуляторные В-клетки, которые могут принимать участие как в защите организма, так и в развитии аутоиммунных реакций. В идеале анти-В-клеточная терапия должна быть направлена на элиминацию «патогенных» В-клеток и не влиять на функциональную активность «протективных» и регуляторных В-клеток. Однако разработанные в настоящее время препараты с анти-В-клеточной активностью не обладают достаточной селективностью и могут потенциально влиять на функциональную активность (и количество) всех популяций В-клеток. Они условно подразделяются на препараты, оказывающие непосредственное влияние на В-клетки, и препараты, модулирующие синтез факторов, которые регулируют активность В-клеток.

Деплеция CD20 В-клеток

Наиболее практически значимый положительный клинический опыт (в том числе в России) [7–10] накоплен в отношении анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела (мАТ) IgG1 к CD20-антигену В-клеток [7]. Напомним, что CD20 – специфический В-клеточный антиген, экспрессирующийся на пре-В-клетках и зрелых В-клетках. РТМ вызывает деплецию В-клеток, которая продолжается 6–12 мес. Отсутствие экспрессии CD20 на ранних про-В-клетках создает условия для регенерации В-клеток в костном мозге, а отсутствие его на зрелых плазматических клетках уменьшает риск снижения концентрации нормальных иммуноглобулинов, которые синтезируются длительноживущими плазматическими клетками. При этом многие патогенные аутоантитела, концентрация которых коррелирует с активностью СКВ, синтезируются короткоживущими плазматическими клетками, «чувствительными» к действию РТМ. Применение РТМ в ревматологии, в том числе при СКВ, детально рассмотрено в нашей предыдущей публи-

кации [7]. В двух 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 [11, 12]. Полагают, что это, вероятнее всего, связано с недостатками протоколов указанных РПКИ, такими как включение центров, не имеющих опыта лечения СКВ, плохо подобранные группы пациентов, использование массивной терапии ГК и цитостатиками [3, 13]. Кроме того, при более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффективность РТМ существенно выше, чем плацебо (ПЛ), в некоторых этнических подгруппах пациентов (афроамериканцы, испанцы) и ассоциируется с достоверным снижением концентрации антител к нативной (н) ДНК (анти-нДНК) и антител к кардиолипину (АКЛ) [14]. По данным систематического обзора 27 открытых исследований (n=456), на фоне лечения РТМ отмечено 69% снижение общего счета BILAG и 59% снижение индекса SLEDAI. Среди пациентов с волчаночным нефритом у 27% отмечено развитие полного ответа на терапию и у 39% – частичного [15]. Хотя РТМ применяется главным образом у наиболее тяжелых пациентов, резистентных к интенсивной терапии ГК и циклофосфамидом (ЦФ), есть данные об успешной терапии без использования ГК [16–19]. Эти исследования имеют особое значение, поскольку длительная терапия ГК ассоциируется с накоплением повреждений внутренних органов и увеличением летальности. Более того, существуют данные о том, что монотерапия РТМ не уступает по эффективности комбинированной терапии РТМ и ЦФ [20], а также о возможности успешного применения РТМ в относительно низких дозах [21]. Отсутствие официальной регистрации РТМ существенно не повлияло на отношение к РТМ как к эффективному препарату для лечения СКВ [3, 7, 9, 22] и послужило основанием для его включения в рекомендации EULAR [23], ACR [24] и Ассоциации ревматологов России [1] по ведению пациентов с этим заболеванием. Кроме того, РТМ официально зарегистрирован для лечения системных некротизирующих васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и входит в стандарты лечения этой группы заболеваний [25]. В настоящее время запланировано несколько открытых исследований, касающихся оценки эффективности РТМ для лечения волчаночного нефрита, в том числе в качестве компонента индукционной и поддерживающей терапии без применения ГК.

В РПКИ (фаза III) гуманизированных мАТ к CD20 окрелизумаба (Ocrelizumab) – BEGIN (A study to Evaluate two doses of Ocrelizumab in Patients with Nephritis due to Systemic Lupus Erythematosus) и BELONG (A Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients with Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus) – получены отрицательные результаты и отмечено нарастание частоты инфекционных осложнений [26].

Деплеция CD19 В-клеток

Другой подход к анти-В-клеточной терапии связан с применением мАТ к CD19 В-клеток. Напомним, что распределение CD19 на В-клетках сходно с CD20 [27], а мАТ к CD19 элиминирует зрелые В-клетки [27]. Разработано два типа мАТ к CD19 – MEDI-551 и MDX-1342 [28, 29], однако их исследование при СКВ до сих пор не про-

водилось. В рамках фазы I–II проводятся исследования эффективности и безопасности этих антител при системной склеродермии и РА.

Модуляция активности CD22 В-клеток

Эпратузумаб (ЭПР) — гуманизированные МАТ, которые влияют на регуляторный механизм активации В-клеток, зависящий от экспрессии CD22 [30]. Напомним, что CD22 — В-клеточный специфический трансмембранный сиалогликопротеин, экспрессирующийся на мембране зрелых наивных и «переходных» В-клеток, но отсутствующий на мембране В-клеток памяти и плазматических клеток. CD22 представляет собой лектиноподобный рецептор адгезии, играющий важную роль в регуляции функции В-клеток (подавление кальций-зависимой сигнализации рецепторов). Он является компонентом В-клеточного активаторного комплекса CD19–CD21–CD22, функция которого заключается в модуляции силы связывания В-клеточного рецептора и антигена и передаче CD19-опосредованной сигнализации, необходимой для «выживания» и адгезии В-клеток. Установлено, что ЭПР может вызывать умеренную деплецию В-клеток (особенно наивных и «переходных») посредством индукции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), однако, в отличие от РТМ, не индуцирует комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность (КЗКЦ) и апоптоз В-клеток. На фоне лечения ЭПР уровень В-клеток в периферической крови снижается на 30% (преимущественно за счет CD27⁺ клеток), при этом концентрация иммуноглобулинов не меняется [31]. Недавно было показано, что у пациентов СКВ на фоне лечения ЭПР развивается снижение пролиферации В-клеток и уровня киназ, ассоциированное с В-клеточным рецептором — SYK (фосфолипаза C-2) и внутриклеточного Ca²⁺ [32]. По данным исследования EMBLEM (12-недельное многоцентровое РПКИ фазы IIb), лечение ЭПР в дозе 600 мг было более эффективным, чем ПЛ, по всем исследованным параметрам (включая индекс BILAG-2004), но статистически не достоверно. При этом отмечена хорошая переносимость лечения [33]. Из-за проблем с производством препарата были прекращены два международных РПКИ — ALLEVIATE 1 и ALLEVIATE 2 (Alleviate Lupus Affliction with Epratuzumab and Validate its Autoimmune Safety and Efficacy), в которые были включены пациенты с умеренно тяжелой/тяжелой СКВ [34]. Однако предварительный анализ 90 пациентов продемонстрировал достоверную положительную динамику индекса BILAG, стероид-сберегающий эффект и улучшение параметров качества жизни пациентов. В настоящее время проводятся два РПКИ фазы III — EMBODY 1 и EMBODY 2, в которые планируется включить 780 пациентов с умеренно тяжелой/тяжелой СКВ. Цель этих исследований — оценить эффективность, переносимость и иммуногенность препарата. Планируется также открытая фаза этих исследований (EMBODY 4), в которую будет включено 1400 пациентов.

Блокирование BAFF/BLyS и APRIL

Успешные результаты РПКИ нового ГИБП белимумаба и последовавшая вскоре официальная регистрация этого препарата Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) США [35], ЕМА (European Medicines Agency) [36] и в России для лечения

СКВ были с энтузиазмом встречены медицинской общественностью. Создание белимумаба, который в течение более чем 10 лет специально разрабатывался для лечения СКВ, рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние полвека [37–39]. Напомним, что В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator — BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell-activating factor — BAFF) и лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли (ФНО) 13b, является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. BLyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand) принадлежат к суперсемейству ФНО, 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, кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor — TACI); В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen — BCM). При этом BLyS сильнее взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL — только с TACI и BCMA. Существует две формы BLyS — связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBLyS проявляет биологическую активность. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BLyS–BR3, регулирует гомеостаз преиммунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Белимумаб (Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) — полностью человеческие рекомбинантные МАТ (IgG1 β), предотвращают взаимодействие рBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, 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, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза «провоспалительных» цитокинов — интерлейкина 21 (ИЛ21), ИЛ17 и др., которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Официальными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения антинуклеарного фактора — АНФ — и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 7 лет и включает 4 РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центров), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (более 7 лет) [40–44]. Полученные результаты послужили основой для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index — SRI) [45]. В исследование BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля), было включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК. 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 нежелательных реакций (НР) на фоне лечения белимумабом и ПЛ не отмечено. В исследование BLISS-76 вошли 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования составила 76 нед. 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 имело место достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2% против 33,8%), хотя не достигали статистической достоверности через 76 нед. В обоих исследованиях уменьшение значений индексов SLEDAI и BILAG было в первую очередь связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений, наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект был особенно заметен в открытой фазе этих исследований (более 6 лет) и соответствует механизму действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не с цитотоксическим действием препарата. Другой важной «вторичной» конечной точкой было снижение дозы ГК. Тенденция (хотя статистически не достоверная) к «стероид-сберегающему» эффекту белимумаба была отмечена еще в исследовании фазы II. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLYSS-76 у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (10 мг/кг), по сравнению с получавшими 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 и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг.

Наряду с белимумабом разработано еще несколько препаратов, блокирующих активность BAFF или BAFF и APRIL. Блисибимод (Blisibimod) — рекомбинантный белок, состоящий из Fc-фрагмента IgG и синтетического пептида, который с высокой аффинностью связывается с мембранной и растворимой формами BAFF. Он исследуется в рамках РПКИ фазы II (PEARL-SC) у пациентов с активной СКВ, а также фазы III — CHABLIS-SC1 и CHABLIS-SC2). Предварительные результаты исследования фазы II, в которое вошли 547 пациентов с СКВ, свидетельствуют об определенной его эффективности в отношении снижения активности СКВ [46]. Табалумаб (Tabalumab, LY21277399) — человеческие МАТ (IgG4) к мембранной и растворимой формам BAFF, отличительной особенностью которых является возможность подкожного введения. В настоящее время проводится многоцентровое международное РПКИ (фаза III) этого препарата при СКВ. Данные, касающиеся его эффективности при РА, противоречивы [47, 48]. Атацицепт (Atacicept) — рекомбинантный белок, представляющий собой молекулы TACI-IgG, который связывается с BAFF и APRIL и нейтрализует их, обладает выраженной иммуносупрессивной активностью. По данным исследований фазы I (n=49), на фоне лечения атацицептом наблюдается существенное снижение концентрации IgG (на 30%) [49]. Исследования фазы II/III, в которых изучалась эффективность комбинированной терапии атацицептом и ММФ у пациентов с волчаночным нефритом, были прекращены

досрочно из-за быстрого развития гипогаммаглобулинемии (снижения концентрации IgG <300 мг%), приведшего к развитию инфекционных осложнений [50]. Проводится исследование фазы II/III, касающееся оценки монотерапии атацицептом у пациентов с СКВ без поражения почек.

Блокирование интерферона типа I

Интерферон (ИФН) типа I — семейство цитокинов, включающее 13 изоформ ИФН α , а также ИФН β , ИФН ϵ , ИФН κ и ИФН ω . Все типы ИФН опосредуют биологические эффекты посредством связывания с общим гетеродимерным рецептором — INFAR. Имеются многочисленные данные о важной патогенетической роли ИФН типа I при волчаночноподобном синдроме у мышей. При СКВ гиперэкспрессия генов, индуцируемых ИФН типа I (так называемая IFN signature), коррелирует с активностью СКВ, поражением почек и индексом повреждения [51–54]. Примечательно, что гиперэкспрессия ИФН-зависимых генов наблюдается не только В-клетках периферической крови, но и в почках и синовиальной оболочке суставов [55, 56]. Введение препаратов ИФН может приводить к развитию СКВ и волчаночноподобного синдрома [57, 58] и, вероятно, играть роль в развитии атеросклероза при СКВ [59–61]. Установлена связь между спонтанным синтезом эндогенных антител к ИФН, снижением уровня циркулирующего ИФН (и его биоактивности) и гиперэкспрессии ИФН-индуцируемых генов. При этом клиническая активность СКВ у пациентов в сыворотках которых были обнаружены эндогенные антитела к ИФН, была ниже, чем у пациентов без этих антител [62]. Получены первые результаты, касающиеся эффективности и безопасности МАТ к ИФН при СКВ. По данным фазы I, сифалиму-маб (Sifalimumab) дозозависимым образом подавлял гиперэкспрессию генов, индуцируемых ИФН, в В-клетках кровяного русла, и концентрацию нескольких «провоспалительных» цитокинов. Это ассоциировалось со снижением активности СКВ и частоты обострения заболевания. Нарастания риска инфекционных осложнений не отмечалось [63, 64]. Сходные данные получены при использовании других МАТ против ИФН — AGS-009 и ронтализумаба (Rontalizumab) [65–67]. Однако, по данным исследования фазы II, включавшего 238 пациентов с СКВ, достоверных различий в эффективности между ронтализумабом и ПЛ выявлено не было [67]. В то же время в группе пациентов, имевших низкий базальный уровень экспрессии ИФН-зависимых генов, лечение ронтализумабом снижало частоту обострений и зависимость от ГК в большей степени, чем ПЛ. Интересный подход к блокированию ИФН-зависимых механизмов иммунопатогенеза СКВ связан с использованием так называемого ИФН-киноида (конъюгат ИФН α 2b и иммуногенного белка — гемоцианина). Установлено, что у ИФН α 2b-трансгенных мышей введение этого препарата блокирует более широкий спектр молекул ИФН, чем МАТ, которые нейтрализуют только один тип ИФН. Это послужило основанием для планирования соответствующих исследований при СКВ у человека. Другой подход связан с блокированием рецепторов ИФН — IFNAR. Имеются данные о том, что делеция IFNAR1 предотвращает развитие волчаночноподобного заболевания у мышей [68, 69]. Разработано полностью человеческое МАТ к IFNAR человека, эффективность которого планируется испытать в РПКИ при СКВ у людей.

Блокада активации и дифференцировки Т-клеток

Хотя «патогенные» аутоантитела при СКВ синтезируются В-клетками, нарушение функции Т-лимфоцитов также имеет важное значение в иммунопатогенезе СКВ. При биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом выявляется выраженная инфильтрация Т-клетками, а при изучении функции Т-лимфоцитов в периферической крови обнаруживаются многообразные нарушения их функциональной активности и пролиферации. Это послужило основанием для изучения эффективности препаратов, блокирующих активацию Т-клеток при СКВ. Напомним, что CD4⁺ Т-клетки имеют фундаментальное значение в регуляции антиген-специфического иммунного ответа. Для оптимальной активации CD4⁺ наивных Т-клеток необходимо два сигнала, один из которых опосредуется Т-клеточным рецептором (TCR), другой — ко-стимуляторными сигналами [70, 71]. Первый сигнал активации CD4⁺ Т-лимфоцитов обеспечивается TCR, распознающим пептидный антиген, представленный на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК) в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса, которые у человека обозначаются как белки HLA (Human Leukocyte Antigens) II класса (-D, -DR, -DP, -DQ). Вместе с тем стимуляция только TCR не индуцирует продуктивный Т-клеточный ответ и может приводить к анергии и апоптозу Т-лимфоцитов. Для достижения полной активации наивных CD4⁺ Т-клеток требуется второй сигнал, который реализуется за счет взаимодействия между ко-стимуляторными лигандами, экспрессируемыми на АПК, и соответствующими рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов. Костимулирующий сигнал повышает активацию, пролиферацию и выживаемость Т-клеток, увеличивает продукцию ими цитокинов. Существует несколько путей костимуляции и коингибирования, обеспечивающих передачу регуляторных сигналов, усиливающих или подавляющих активацию Т-клеток. Ключевой путь костимуляции CD28—CD80/86 заключается в связывании рецептора CD28, конститутивно экспрессирующегося на мембране наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, с ко-стимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективным ингибитором CD28-опосредованной костимуляции Т-клеток служит цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген (CTLA) 4 (CD152), который представляет собой негативный регуляторный рецептор, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток через 24–48 ч после их активации. CTLA4 связывает CD80/86 с более высокой avidностью, чем CD28, препятствуя взаимодействию CD28 с CD80/86.

Абатацепт (АБЦ; CTLA4Ig) — димерный рекомбинантный белок человека, избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному CTLA4. Молекула АБЦ содержит экстрацеллюлярный домен CTLA4 и модифицированный Fc-фрагмент IgG1 человека, не вызывающий реакции АЗКЦ и КЗКЦ. При связывании с CD80/86 на АПК АБЦ блокирует взаимодействие CD80/86 с CD28 на Т-клетках и, таким образом, селективно модулирует сигнал CD28—CD80/86, не затрагивая другие пути костимуляции Т-лимфоцитов, играющие важную роль в обеспечении протективного иммунного ответа. АБЦ широко используется в ревматологии для лечения РА [6]. Продемонстрирована эффективность АБЦ у мышей со спонтанно развивающимся волчаноч-

ноподобным синдромом [72]. Проведено два РПКИ, в которых изучалась эффективность АБЦ при СКВ [73, 74]. По данным РПКИ фазы IIb (n=175), в целом по группам лечение АБЦ не сопровождалось более выраженной динамикой показателей активности СКВ по сравнению с ПЛ [74]. Однако при более детальном анализе полученных данных оказалось, что в группе пациентов, получавших АБЦ, отмечено достоверное улучшение некоторых симптомов СКВ, в первую очередь полиартрита, хотя оно ассоциировалось с нарастанием частоты инфекционных осложнений. Сходные данные об отсутствии достоверных различий в отношении эффективности между АБЦ и ПЛ были получены в другом РПКИ (фаза II/III) у пациентов с волчаночным нефритом (n=298), которые получали базовую терапию ММФ и ГК. Тем не менее снижение выраженности протеинурии в группе АБЦ было более выражено, чем в группе ПЛ. Кроме того, при ретроспективном анализе полученных результатов оказалось, что частота «полного эффекта» в группе пациентов, леченных АБЦ, была выше, чем в группе ПЛ [75]. Это послужило основанием для проведения РПКИ фазы III (ACCESS), в которое планируется включить пациентов с волчаночным нефритом, получающих базовую терапию АБЦ и низкими дозами ЦФ (режим Euro-lupus), а затем поддерживающую терапию азатиоприном. Ранее было показано, что комбинированная терапия АБЦ и ЦФ чрезвычайно эффективна при волчаночноподобном заболевании у мышей [76].

Как уже отмечалось, важную роль в активации Т-клеток играет взаимодействие CD40-лиганда (CD152) и CD40, которое может иметь особое значение при СКВ. Установлено, что на мембране CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, полученных от пациентов с СКВ, наблюдается гиперэкспрессия CD40-лиганда [77, 78]. Однако данные, касающиеся эффективности МАТ к CD40 при СКВ, противоречивы. Установлено, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием на фоне введения этих антител наблюдается как подавление активности иммунопатологического процесса [79, 80], так и обострение заболевания [81]. Применение МАТ к CD40-лиганду (Ruplizumab и Toralizumab) при СКВ хотя и приводило к уменьшению протеинурии и титров анти-нДНК [82, 83], но ассоциировалось с развитием тромбозомболических осложнений. Дальнейших исследований в этом направлении не планируется.

Еще один важный механизм костимуляции Т-клеток опосредуется взаимодействием ICOS (Inducible T-cell co-stimulator — CD278) и ICOS лиганда (CD275 или B7RP1). Имеются данные о том, что у мышей мутация гена *Rc3h1*, кодирующего репрессор ICOS, ассоциируется с развитием волчаночноподобного заболевания. Это послужило основанием для планирования исследований фазы I, касающихся эффективности МАТ к ICOS-лиганду при СКВ.

Блокада интерлейкина 6

ИЛ6 — гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, биологическая активность которого связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток иммунной системы [84, 85]. Имеются данные об участии ИЛ6 в развитии СКВ [86]. В сыворотках пациентов с СКВ отмечено увеличение концен-

трации ИЛ6 [87–91], мочевого экскреции ИЛ6 (при волчаночном нефрите) [92–95], концентрации ИЛ6 в спинномозговой жидкости при поражении ЦНС [96], а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6 [97, 98]. Лимфобластоподобные клетки, выделенные из крови пациентов с СКВ, синтезируют избыточное количество ИЛ6, а блокада синтеза ИЛ6 ассоциируется со снижением концентрации антител к дсДНК [99, 100]. Увеличение концентрации ИЛ6 и растворимых (р) ИЛ6 рецепторов (Р) обнаружено в сыворотке мышей с волчаночноподобным синдромом (MRL/lpr) [101–105]. У NZB/NZW мышей введение антител к ИЛ6 подавляет синтез IgG анти-дсДНК, в то время как ИЛ6 индуцирует продукцию этих аутоантител и ассоциируется с обострением гломеруло-нефрита [106, 107]. Блокада ИЛ6 или ИЛ6Р с помощью МАТ предотвращает прогрессирование патологии почек [108, 109]. В недавних исследованиях было показано, что у мышей снижение экспрессии фактора транскрипции JunB в эпидермисе ассоциируется с развитием волчаночноподобного заболевания и гиперпродукции ИЛ6. У пациентов с СКВ в биоптатах кожи наблюдается снижение экспрессии JunB, коррелирующее с избыточным образованием ИЛ6 и активацией STAT3 [110]. Данные открытого исследования гуманизированных МАТ к рецептору

ИЛ6 – тоцилизумаба (ТЦЗ; 2, 4 и 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 12 нед) при СКВ (n=16) свидетельствуют о положительной динамике индекса активности СКВ (SELENA-SLEDAI) у 8 пациентов, коррелирующей со снижением концентрации анти-дсДНК [111]. Кроме того, через 6 нед отмечено снижение уровня патогенных плазматических клеток (Cd38^{high}Cd19^{low}IgD^{neg}). Описаны пациенты с рефрактерной гемолитической анемией и перикардитом, развитие которых контролировалось терапией ТЦЗ [112, 113].

Блокада фактора некроза опухоли

Данные, касающиеся роли ФНО при СКВ, противоречивы. По результатам экспериментальных исследований у новозеландских мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием (BWF1), введение рекомбинантного ФНО замедляет прогрессирование болезни и увеличивает продолжительность жизни [114, 115]. В других исследованиях было показано, что у NZB мышей с гетерозиготным дефицитом ФНО развиваются аутоиммунные нарушения и тяжелый волчаночноподобный нефрит [116]. Отмена ФНО-сигнализации у NZM2328 мышей ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания [117]. В то же время при СКВ у че-

Применение ГИБП для лечения СКВ

Препарат	Мишень	Механизм действия	Статус
<i>В-клетки</i>			
Ритуксимаб (МАТ)	CD20	Деплеция В-клеток	Не эффективен по данным РПКИ; эффективен по данным открытых исследований; применяется для лечения СКВ по незарегистрированным показаниям
Окрелизумаб (МАТ)	«	« «	Не эффективен по данным РПКИ; риск инфекционных осложнений
Офатумамаб (МАТ)	«	« «	Зарегистрирован для лечения лимфом
Эпратузамаб (МАТ)	CD22	Подавление активации и частичная деплеция В-клеток	Фаза III
MEDI-551 (МАТ)	CD19	Деплеция В-клеток	Фаза I
MDX-1342 (МАТ)	«	« «	« «
<i>В-клеточные цитокины и рецепторы</i>			
Белимумаб (МАТ)	BAFF	Модуляция активации В-клеток, умеренная деплеция	Зарегистрирован для лечения СКВ
Табалумаб (МАТ)	«	То же	Исследования фазы II
Блисибимод (рекомбинантный белок)	«	« «	Исследования приостановлены из-за неэффективности
Атацицепт (рекомбинантный белок)	BAFF и APRIL	« «	Исследования приостановлены из-за токсичности
<i>Т-клетки</i>			
Абатацепт (рекомбинантный белок – CTLA4 -FcIg)	CD28	Блокада Т-клеточной активации и дифференцировки	Исследования фазы III продолжаются
IDEC-131 (МАТ)	CD40 лиганд	То же	Исследования прекращены из-за неэффективности и развития тромбозов
BG9588	«	« «	« «
AMG557	ICOS лиганд	« «	Исследования фазы I
<i>Цитокины</i>			
Сифалимунаб (МАТ)	ИФН	Блокада активации иммунитета	Исследования фазы II/III
Ронтализумаб	«	То же	То же
Тоцилизумаб (МАТ)	ИЛ6Р	Блокада воспаления	Исследования фазы II
Сирукумаб (МАТ)	ИЛ6	« «	То же
PF04236921 (МАТ)	«	« «	Исследования фазы I
Инфликсимаб (МАТ)	ФНО	« «	Исследования приостановлены из-за НР
Этанерцепт (рекомбинантный белок)	«	« «	То же

ловека увеличение концентрации ФНО ассоциируется с активностью болезни [118], хотя по данным других авторов связи между течением СКВ и уровнем ФНО не отмечено [119]. Следует также обратить внимание на то, что при РА, несмотря на высокую эффективность ингибиторов ФНО, в некоторых случаях их применение ассоциируется с развитием СКВ или волчаночноподобного синдрома [120]. В то же время, по данным клинических исследований, ингибиторы ФНО могут оказывать положительный эффект на течение СКВ, в первую очередь в отношении поражения суставов и почек [121–123]. Однако, несмотря на определенную эффективность ингибиторов ФНО, их применение при СКВ имеет серьезные ограничения, связанные в первую очередь с развитием тяжелых НР [124]. Проведение РПКИ ингибиторов ФНО при СКВ приостановлено, хотя имеются отдельные клинические наблюдения о его применении при СКВ по особым показаниям.

Таким образом, успешное применение РТМ и регистрация белимумаба для лечения СКВ стимулировали разработку новых подходов к лечению этого заболевания и проведение многочисленных РПКИ различных ГИБП (см. таблицу) [125]. Место белимумаба в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения, поскольку его эффективность у наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной группы пациентов с СКВ с волчаночным нефритом и поражением ЦНС, имеющих резистентность к агрессивной терапии высокими дозами ГК и ЦФ, не изучалась. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб — перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной вы-

сокими дозами ГК, ЦФ или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у афроамериканцев) открывает новые перспективы в персонализации терапии этого заболевания, повышает значимость стандартизованного иммунологического обследования больных, должно стимулировать поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Поскольку развитие СКВ характеризуется широким спектром иммунологических нарушений, лежащих в основе чрезвычайной клинической гетерогенности этой патологии, потенциальные подходы к лечению также весьма разнообразны. Они могут включать деплецию и модуляцию функции В-клеток, индукцию Т-клеточной толерантности, подавление активации Т-клеток, ингибирование синтеза и биологической активности широкого спектра цитокинов и др. Более детальная расшифровка патогенетических механизмов СКВ создаст предпосылки для разработки подходов к персонализированной терапии этого заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929–39. DOI: 10.1056/NEJMra071297.
- Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382(9894):808–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60889-2. Epub 2013 Aug 23.
- Stohl W. Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(12):705–20. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.136. Epub 2013 Sep 10.
- Thanou A, Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind alleys. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):23–34. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.145. Epub 2013 Oct 8.
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549. [Nasonov EL, editor. Genetically engineered biological biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 549]
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
- Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):326–37. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.68.
- Левицки А, Линдер С, Ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223–39. [Levitsky A, Linder S, Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223–39. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1494>.
- Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159–68. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159–68. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>.
- 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(1):222–33. DOI: 10.1002/art.27233.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26. DOI:

- 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
13. Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:i166–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202204. Epub 2012 Dec 19.
14. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following Rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(2):146–57. DOI: 10.1177/0961203309350752. Epub 2009 Nov 27.
15. Murray E, Perry M. Off-label use of Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29(7):707–16. DOI: 10.1007/s10067-010-1387-5. Epub 2010 Feb 13.
16. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3717–23. DOI: 10.1093/ndt/gfp336. Epub 2009 Jul 17.
17. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regime. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476–81. DOI: 10.1093/rheumatology/ker337. Epub 2011 Nov 16.
18. Gordon 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(8):1280–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5.
19. Tedeschi B, Arnaud L, Hie M, et al. Successful treatment of combined proliferative and membranous lupus nephritis using a full corticosteroid-free regimen. *Ann Rheum Dis.* 2012;73(2):474–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204385.
20. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than Rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):892–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep124. Epub 2009 May 28.
21. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1640–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker176.
22. Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):106–11. DOI: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 3.
23. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
24. Hanh BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797–808. DOI: 10.1002/acr.21664.
25. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;51(4):634–43. DOI: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
26. Mysler EF. Efficacy and safety of ocrelizumab, a humanized antiCD20 antibody, in patients with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III BELONG study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:S606–7.
27. Tedder TF, Inaoki M, Sato S. The CD19–CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity. *Immunity.* 1997;6(2):107–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80418-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80418-5).
28. Herbst R, Wang Y, Gallagher S, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(1):213–22. DOI: 10.1124/jpet.110.168062. Epub 2010 Jul 6.
29. Cardarelli PM, Rao-Naik C, Chen S, et al. A nonfucosylated human antibody to CD19 with potent B-cell depletive activity for therapy of B-cell malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59(2):257–65. DOI: 10.1007/s00262-009-0746-z.
30. Carnahan J, Stein R, Qu Z, et al. Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol Immunol.* 2007;44(6):1331–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2006.05.007>. Epub 2006 Jun 30.
31. Traczewski P, Rudnicka L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(2):175–82. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03767.x.
32. Sieger N, Fleischer SJ, Mei HE, et al. CD22 ligation inhibits downstream B-cell receptor signaling via Ca²⁺ flux upon activation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):770–9. DOI: 10.1002/art.37818.
33. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):183–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202760. Epub 2013 Jan 12.
34. Wallace DJ, Gordon C, Strand V, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1313–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ket129. Epub 2013 Mar 28.
35. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm>
36. European Medicines Agency. Benlysta: belimumab. (cited August 8, 2011). Available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b0c058001d124
37. Merrill JT. Ending the 50-year drought of FDA drug approval for SLE. *Bull NYU Hosp Joint Dis.* 2011;69(3):238–42.
38. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol.* 2012;30(1):69–77. DOI: 10.1038/nbt.2076.
39. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;51(5):13–9. [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):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
40. 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(5):R109. DOI: 10.1186/ar2506. Epub 2008 Sep 11.
41. 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(9):1168–78. DOI: 10.1002/art.24699.
42. 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(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
43. 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(12):3918–30. DOI: 10.1002/art.30613.
44. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standart therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology.* 2014;41(2):300–9. DOI: 10.3899/jrheum.121368. Epub 2013 Nov 1.
45. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1143–51. DOI: 10.1002/art.24698.
46. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Arthritis Rheum.* 2014 Apr 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205144.
47. Genovese MC, Bojin S, Biagini IM, et al. Tabalumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate and naive to biologic therapy: a phase II, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):880–9. DOI: 10.1002/art.37820.
48. Genovese MC, Fleischmann RM, Greenwald M, et al. Tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1461–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202775>.
49. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4142–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23047>.
50. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R33. DOI: 10.1186/ar3738.
51. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(5):2610–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0337679100>. Epub 2003 Feb 25.
52. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197(6):711–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021553>.
53. Kirou KA, Lee C, George S, et al. Activation of the interferon- α pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1491–503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21031>.
54. Peterson KS, Huang JF, Zhu J, et al. Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1722–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200419139>.
55. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1579–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22578>.
56. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon- α treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor. *J Intern Med.* 1990;227(3):207–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x>.
57. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon- α therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):178–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-1024-2>. Epub 2004 Nov 24.
58. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, et al. Type I interferons modulate late vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2975–85. DOI: 10.1002/art.34504.
59. Denny MF, Thacker S, Mehta H, et al. Interferon- α promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood.* 2007;110(8):2907–915. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-05-089086>. Epub 2007 Jul 16.
60. Somers EC, Zhao W, Lewis EE, et al. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37000. DOI: 10.1371/journal.pone.0037000. Epub 2012 May 14.
61. Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- α autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2407–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30399>.
62. Yao Y, Richman L, Higgs BW, et al. Neutralization of interferon- α/β -inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon- α monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1785–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24557>.
63. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicenter, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1905–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.144485>.
64. Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):1011–21. DOI: 10.1002/art.37824.
65. Tcherepanova I, Curtis M, Sale M, et al. Results of a randomized placebo controlled phase IA study of AGS-009, a humanized anti-interferon- α monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:536.
66. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3666–76. DOI: 10.1002/art.34632.
67. Kalunian K. Efficacy and safety of rontalizumab (anti-interferon α) in SLE subjects with restricted immunosuppressant use: results of a randomized, double-blind placebo-controlled phase 2 study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:S1111.
68. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KM, et al. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med.* 2003;197:777–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20021996>.
69. Agrawal, H. et al. Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand Mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease. *J Immunol.* 2009; 183, 6021–6029. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0803872>.
70. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell co-stimulatory pathways in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 1:S3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2414>.
71. Yamada A, Salama AD, Sayegh MH. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):559–75.
72. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science.* 1994;265(5176):1225–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7520604>.
73. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*

- 2010;62(10):3077–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27601>.
74. Furie R. Efficacy and safety of abatacept over 12 months in patients with lupus nephritis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II/III study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:S962–3.
75. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3660–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34624>.
76. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA-4lg and cyclophosphamide. *J Immunol.* 2001;166(5):2913–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.
77. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta K. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2063–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118643>.
78. Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Invest.* 1996;98(3):826–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118855>.
79. Mohan C, Shi Y, Laman JD, Datta SK. Interaction between CD40 and its ligand gp39 in the development of murine lupus nephritis. *J Immunol.* 1995;154(3):1470–80.
80. Early GS, Zhao W, Burns CM. Anti-CD40 ligand antibody treatment prevents the development of lupus-like nephritis in a subset of New Zealand Black X New Zealand White mice. *J Immunol.* 1996;157(7):3159–64.
81. Russell JQ, Mooney T, Cohen PL, et al. Anti-CD40L accelerates renal disease and adenopathy in MRL-lpr mice in parallel with decreased thymocyte apoptosis. *J Immunol.* 1998;161(2):729–39.
82. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3251–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10681>.
83. Boumpas DT, Furie R, Manzi D, et al.; BG9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):719–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10856>.
84. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25(5):241–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.2005.25.241>.
85. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):143–59. DOI: [10.1042/CS20110340](http://dx.doi.org/10.1042/CS20110340).
86. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(5):339–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu10230a>.
87. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. *J Immunol.* 1991;147(1):117–23.
88. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500603>.
89. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):565–70.
90. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339600500603>.
91. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):565–70.
92. Iwano M, Dohi K, Hirata E, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clinical Nephrology.* 1993;40(1):16–21.
93. Malide D, Russo P, Bendayan M. Presence of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in renal mesangial cells of lupus nephritis patients. *Human Pathology.* 1995;26(5):558–64. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90253-8](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(95)90253-8).
94. Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Avalos-DTaz E. Renal expression of IL-6 and TNF α genes in lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7(3):154–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919949>.
95. Tsai GY, Wu TH, Yu CL, et al. Increased excretions of β 2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron.* 2000;85(3):207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609069992>.
96. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* 1990;33(5):644–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330506>.
97. Hagiwara E, Gourley MF, Lee S, Klinman DM. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon- α -secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):379–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390305>.
98. Swaak G, van den Brink HG, Aarden LA. Cytokine production (IL-6 and TNF α) in whole blood cell cultures of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(4):233–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009749609069992>.
99. Klashman DJ, Martin RA, Martinez-Maza O, Stevens RH. In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. *Arthritis Rheum.* 1991;34(3):276–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780340305>.
100. Kitani A, Hara M, Hirose T, et al. Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression. *Clin Exp Immunol.* 1992;88(1):75–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb03042.x>.
101. Suzuki H, Yasukawa K, Saito T, et al. Serum soluble interleukin-6 receptor in MRL/lpr mice is elevated with age and mediates the interleukin-6 signal. *Eur J Immunol.* 1993;23(5):1078–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830230515>.
102. Tang B, Matsuda T, Akira S, et al. Age-associated increase in interleukin 6 in MRL/lpr mice. *Int Immunol.* 1991;31(3):273–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/3.3.273>.
103. Alarcon-Riquelme ME, Moller G, Fernandez C. Age-dependent responsiveness to interleukin-6 in B lymphocytes from a systemic lupus erythematosus-prone (NZB x NZW)F1 hybrid. *Clin Immunol Immunopath.* 1992;62(3):264–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90101-S](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(92)90101-S).
104. Mihara M, Fukui H, Koishihara Y, et al. Immunologic abnormality in NZB/W F1 mice. Thymus-independent expansion of B cells responding to interleukin-6. *Clin Exp Immunol.* 1990;82(3):533–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05485.x>.
105. Mihara M, Ohsug Y. Possible role of IL-6 in pathogenesis of immune complex-mediated glomerulonephritis in NZB/W F1 mice: induction of IgG class anti-DNA autoantibody production. *Intern. Arch Allergy Appl Immunol.* 1990;93(1):89–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000235285>.
106. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZBxNZW)F1 mice. *Am J Pathol.* 1994;144(5):927–37.

107. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest*. 1994;94(2):585–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117373>.
108. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, Ohsugi Y. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice. *Clin Exp Immunol*. 1998;112(3):397–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00612.x>.
109. Liang B, Gardner DB, Griswold DE, et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2006;119(3):296–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02433.x>.
110. Pfeleger P, Vesely P, Hantusch B, et al. Epidermal loss of JunB leads to a SLE phenotype due to hyper IL-6 signaling. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2009;106(48):20423–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0910371106>.
111. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27221>.
112. Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ, et al. Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1918–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes072>. Epub 2012 Apr 17.
113. Kamata Y, Minota S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012 Dec 21;2012. pii: bcr2012007834. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007834>.
114. Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor- α in murine autoimmune «lupus» nephritis. *Nature*. 1988;331(6154):356–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/331356a0>.
115. Gordon C, Ranges GE, Greenspan JS, Wofsy D. Chronic therapy with recombinant tumor necrosis factor- α in autoimmune NZB/NZW F1 mice. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;52(3):421–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90157-8](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(89)90157-8).
116. Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumor necrosis factor. *Eur J Immunol*. 2000;30(7):2038–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-4141\(200007\)30:7%3C2038::AID-IMMU2038%3E3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1521-4141(200007)30:7%3C2038::AID-IMMU2038%3E3.0.CO;2-K).
117. Jacob N, et al. Accelerated pathological and clinical nephritis in systemic lupus erythematosus-prone New Zealand Mixed 2328 mice doubly deficient in TNF receptor 1 and TNF receptor 2 via a Th17-associated pathway. *J Immunol*. 2009;182(4):2532–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0802948>.
118. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumour necrosis factor α and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1067–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.11.1067>.
119. Zhu LJ, Landolt-Marticorena C, Li T, et al. Altered expression of TNF- α signaling pathway proteins in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1658–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091123>.
120. Soforno E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2010;37(1):204–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081312>.
121. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor α blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3161–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20576>.
122. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus*. 2009;18(8):690–7. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309102557>.
123. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):416–21.
124. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF- α blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1451–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep270>.
125. Runkel L, Stacey J. Lupus clinical development: will belimumab's approval catalase a new paradigm for SLE drug development? *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(4):491–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2014.884065>.

**Ответы на вопросы
к статье Т.В. Дубининой,
А.Б. Дёминой, Ш.Ф. Эрдеса
«HLA-B27-ассоциированные
увекты: эпидемиология,
клиническая картина
и осложнения» (с. 310)**

- 1 – Г,
- 2 – В,
- 3 – Д,
- 4 – Г,
- 5 – Д.