

Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Попкова Т.В.¹, Лила А.М.^{1,3}, Мазуров В.И.², Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет),

Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 19.08.19

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. СКВ — прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию. Несмотря на то что в XXI в. 15-летняя выживаемость при СКВ увеличилась до 85%, недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессивных препаратов приводят к накоплению необратимых (асцрул) повреждений внутренних органов и, как следствие, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности. Рассматриваются новые диагностические критерии СКВ (EULAR/ACR, 2019), современные рекомендации по терапии СКВ (EULAR, 2019) и новые возможности фармакотерапии СКВ, основанные на расшифровке механизмов иммунопатогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; классификационные критерии; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5–14.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: NEW HORIZONS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Popkova T.V.¹, Lila A.M.^{1,3}, Mazurov V.I.², Nasonov E.L.^{1,4}

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by the overproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and by the development of immune-mediated inflammatory damage to internal organs. SLE is the prototype of a systemic human autoimmune disease; it is an extremely heterogeneous disease in terms of both clinical manifestations and a genetic predisposition and pathogenetic mechanisms, which often complicates the early diagnosis of the diseases and makes it impossible to personify therapy. Despite the fact that in the 21st century, the 15-year survival rate for SLE has increased up to 85%, the inadequate control of disease activity and the need for almost constant intake of glucocorticoids and immunosuppressive drugs result in the accrual of irreversible damages to internal organs and, as a consequence, in decreases in quality of life, disability, social maladaptation, and premature death. The paper considers the new 2019 EULAR/ACR diagnostic criteria for SLE, the contemporary 2019 EULAR recommendations for the management of SLE, and new pharmacotherapy options for this condition, which are based on the deciphering of the mechanisms of SLE immunopathogenesis.

Keywords: systemic lupus erythematosus; classification criteria; biological agents.

For reference: Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):5–14 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. СКВ — прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию [3, 4]. Несмотря на то что в XXI в. 15-летняя выживаемость при СКВ увеличилась до 85%, недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) и имму-

носупрессивных препаратов приводят к накоплению необратимых (асцрул) повреждений внутренних органов и, как следствие, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [5]. При этом «ранняя» летальность связана с активностью иммунопатологического процесса и инфекционными осложнениями, в то время как «поздняя» летальность — с кардиоваскулярными осложнениями, обусловленными атеросклеротическим поражением сосудов. Не менее чем у 10% пациентов с волчаночным нефритом (ВН) развивается терминальная почечная недостаточность, «полной» ремиссии достигают менее 50% пациентов, у половины из них развиваются обострения [6].

Это послужило основанием для объединения усилий ревматологов на международном уровне, которые увенчались разра-

боткой новых классификационных критериев СКВ (Европейской антиревматической лиги / Американской коллегии ревматологов — EULAR/ACR, 2019) [7], европейских [8] и национальных [9, 10], в том числе российских [2], рекомендаций по лечению СКВ и антифосфолипидного синдрома (АФС) [11], широкое внедрение которых в клиническую практику в перспективе должно существ-

венно повысить продолжительность и качество жизни у пациентов с СКВ.

Цель разработки новых классификационных критериев СКВ [7] была сфокусирована на улучшении диагностики этого заболевания у детей и взрослых (табл. 1). По чувствительности и специфичности они превосходят ранее разработанные критерии ACR 1997 г. [12] и SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г. [13]. Одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарному фактору (АНФ) в качестве основного классификационного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания, негативные результаты определения которого «исключают» диагноз СКВ [14–16]. При этом подчеркивается, что АНФ может обнаруживаться у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит, гепатит, рассеянный склероз и др.) и на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (антиконвульсанты, ингибиторы фактора некроза опухоли, антидепрессанты), а также что существует потенциальная возможность отрицательных результатов определения АНФ у пациентов с «достоверной» СКВ. Например, в международном исследовании, включавшем 1137 пациентов, впервые заболевших СКВ, «АНФ-негативность» зарегистрирована у 6,2% пациентов [15]. Метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) с использованием эпителиальных клеток человека (HEp-2) рассматривается как «золотой стандарт» определения АНФ [17]. Настоятельно рекомендуется оценивать тип «ядерного свечения» АНФ, что позволяет получить важную информацию об «эпитопной» специфичности антител и тем самым повысить «диагностическую ценность» определения АНФ. В то же время следует обратить внимание на недостаточную стандартизацию метода НИФ [18]. В отношении совершенствования рациональной диагностики СКВ представляет интерес определение антител к белку 70 кДа, дающему «плотное мелкокрапчатое» (dense fine-speckled) свечение, обнаружение которых позволяет исключить диагноз СКВ и других заболеваний соединительной ткани [19]. Новым клиническим критерием СКВ является необъяснимая лихорадка, достоверно чаще выявляемая на ранней стадии заболевания, чем у пациентов с симптомокомплексом, «мимикрирующим» под СКВ [20]. По-прежнему важнейшее место в диагностике СКВ занимает выявление ВН классов III и IV с использованием биопсии почек [13]. Следует особо подчеркнуть, что новые критерии СКВ являются классификационными, а не диагностическими и в большей степени предназначены для научных, чем для клинических исследований. Хотя наличие АНФ — обязательное условие для постановки диагноза СКВ, нередко «позитивность» по нему является причиной «гипердиагностики» СКВ у пациентов с неспецифическими клиническими симптомами (фибромиалгия, артралгия, выраженная усталость, кожная сыпь и др.). Все это вместе взятое является мощным стимулом для поиска новых лабораторных диагностических биомаркеров СКВ, однако исследования в этом направлении еще не дали значимых для клинической практики результатов [21, 22].

В соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [23] в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуального плана терапии [24–27], целью которой является достижение состояния ремиссии (или низкой активности) [28–30] как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов (в том числе связанного с коморбидной

Таблица 1 Классификационные критерии СКВ [7]

Критерии включения			
Антинуклеарные антитела (АНА) в титре $\geq 1:80$ при использовании HEp-2 клеток или позитивные результаты эквивалентных методов			
↓			
При отсутствии критерия заболевание не может быть классифицировано как СКВ			
При обнаружении — используйте дополнительные критерии			
Дополнительные критерии			
Не рассматривайте критерии, если их обнаружение лучше объясняется другим заболеванием, а не СКВ			
Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев			
Достаточно хотя бы одного клинического критерия			
Критерии не обязательно должны присутствовать одновременно			
В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным «весом»			
Клинические домены и критерии	Вес	Иммунологические домены и критерии	Вес
Конституциональные		Антифосфолипидные антитела	2
Лихорадка	2	Антитела к кардиолипину, или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт	
Кожные		Белки комплемента	
Алопеция	2	Снижение C3 или C4	3
Язвы в полости рта	2	Снижение C3 и C4	3
Подострая или дискоидная волчанка	6		
Артрит		Высокоспецифичные антитела	
Или синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов, или болезненность ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин	6	Антитела к двуспиральной ДНК	6
		Антитела Sm	6
Неврологические			
Делирий	2		
Психоз	3		
Судороги	5		
Серозит			
Плевральный или перикардальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
Гематологические			
Лейкопения	3		
Тромбоцитопения	4		
Аутоиммунный гемолиз	4		
Почечные			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 ч	4		
Биопсия почек: классы II или V нефрита	8		
Биопсия почек: классы III или IV нефрита	10		
Общий счет			
↓			
Классифицировать заболевание как СКВ при наличии 10 или более критериев			

патологией). При этом необходимо принимать во внимание, что «плохое самочувствие» пациентов с СКВ (усталость, боль и др.) не всегда связано с активностью заболевания и может требовать специальных подходов к симптоматическому лечению, а не интенсификации иммуносупрессивной терапии [31].

Приверженность ревматологов длительному назначению гидроксихлорохина (ГХ) основана на его «плейотропных» механизмах действия, находящих свое отражение в доказанной эффективности в отношении некоторых органных проявлений (поражения кожи, суставов), а также снижении концентрации липидов, гипергликемии, антитромботических, антисклеротических и антиинфекционных эффектах. Результатом этого является снижение риска необратимых органных повреждений [32, 33]. При отсутствии противопоказаний ГХ должны назначаться всем пациентам с СКВ, рекомендуемая безопасная в отношении риска офтальмологических осложнений доза препарата не должна превышать 0,5 мг/кг [34].

Благодаря глобальному действию на патогенетические механизмы воспаления и нарушения иммунорегуляции ГК продолжают занимать центральное место в лечении СКВ, особенно при тяжелом течении заболевания [35, 36]. Однако длительный пероральный прием ГК даже в низких дозах ($\leq 7,5$ мг/сут) приводит к накоплению необратимых органных повреждений [37] и развитию широкого спектра других нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [32, 38]. Примечательно, что в реальной клинической практике назначаемая врачом начальная доза ГК нередко не соответствует активности болезни и приводит к «перелечиванию» пациентов [39]. Установлено, что органный патология у пациентов с СКВ (например, прогрессирование поражения почек) значительно лучше контролируется иммуносупрессивными препаратами, чем ГК [32, 40]. Поэтому одним из важнейших «трендов» современной ревматологии в контексте фармакотерапии СКВ является разработка «безглюкокортикоидных» программ лечения пациентов [41–43], по крайней мере для поддержания ремиссии [26, 32].

Применение иммуносупрессивных препаратов: азатиоприна (АЗА), метотрексата (МТ), микофенолата мофетила (МФМ), реже лефлуномида (ЛЕФ) и циклоспорина (ЦсА) — у больных СКВ весьма эффективно в отношении широкого спектра «внепочечных» проявлений заболевания и, что немаловажно, характеризуется стероидосберегающим эффектом [24].

Разработка белимуаба (БЛМ) — первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), специально созданного для лечения СКВ, — рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии в XXI в. [44–46] и служит ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины [47]. Напомним, что расширение представлений о роли В-клеток в иммунопатогенезе СКВ [48, 49] привлекло внимание к изучению В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек BAFF (B cell-activating factor), известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), который относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [50, 51]. БЛМ, представляющий собой человеческие моноклональные антитела (мАТ) к BAFF, предотвращает его взаимодействие с соответствующими клеточными

рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности — синтеза аутоантител, «выживаемости» В-клеток, локализованных в герминальных центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза «провоспалительных» цитокинов (интерлейкин 21 — ИЛ21, ИЛ17 и др.) [51]. Длительное применение БЛМ при СКВ способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК [52–55].

В лечении ВН условно выделяют фазы индукции и поддерживающей терапии [56, 57]. Выбор лекарственных препаратов зависит от гистологического класса нефрита и клинической активности СКВ. Индукционная фаза ВН характеризуется интенсивным режимом лечения не менее 6–12 мес. ГК назначаются в подавляющей дозе: $\geq 0,5$ мг/кг и в виде пульс-терапии. Для индукционной терапии ВН (классы III и IV) применяют режим Euro-Lupus, включающий низкую дозу циклофосфамида (ЦФ; 6 пульсов в течение 2 нед в фиксированной дозе 500 мг) [58], который не уступает по эффективности режиму, предложенному NIH (The National Institutes of Health) — 750 мг/м² ежемесячно каждые 3 мес. В настоящее время в лечении ВН все более важное место занимают МФМ и ингибиторы кальциневрина, не уступающие по эффективности ЦФ (или превосходящие его) и более безопасные в отношении НЛР [59–61]. Напомним, что МФМ — иммуносупрессивный препарат, механизм действия которого связан с обратимой ингибацией фермента инозин-5-монофосфат-дегидрогеназы, участвующего в синтезе (*de novo*) гуанин нуклеотидов и 2-дезоксирибонуклеотида. В опытах *in vitro* было показано, что МФМ обладает способностью подавлять синтез широкого спектра «провоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов (ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, интерферона γ — ИФН γ , фактора некроза опухоли α — ФНО α) лимфоцитами человека [62]. Особый интерес представляет тот факт, что у пациентов с СКВ, получающих лечение МФМ, отмечается снижение уровня ИФН типа I, который, как будет обсуждено ниже, занимает центральное место в иммунопатогенезе СКВ. Механизмы действия ингибиторов кальциневрина (ЦсА, такролимус, волкостпорин) заключаются в предотвращении транслокации фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T-cells), что приводит к ингибации активации Т-клеток (снижение синтеза ИЛ1, ИФН γ , ИЛ6, ИЛ10), подавление функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключение» их изотипов) [63]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина обладают способностью улучшать функцию почек за счет стабилизации подоцитов, подавления пролиферации мезангиальных клеток и снижения протеинурии. Использование ингибиторов кальциневрина в комбинации с МФМ составляет основу так называемой «мультиадресной» терапии ВН, которая представляет собой комбинированное применение препаратов с различными (возможно, «синергичными») механизмами действия, что, как полагают, позволяет использовать их в более низких дозах и тем самым повысить безопасность терапии. У пациентов с ВН продемонстрирована более высокая эффективность комбинированной терапии такролимусом (4 мг/сут), МФМ (1 г/сут) и ЦФ, по сравнению с монотерапией ЦФ (0,5–1,0 г/м²)

[64]. Комбинированный прием низких доз такролимуса и МФМ позволяет снизить протеинурию у 2/3 пациентов с ВН без необходимости применения ГК [65]. «Мультиадресная» терапия может иметь особое значение в индукционной фазе, в то время как ее преимущества менее очевидны при поддерживающей терапии [66].

Представляют интерес данные о том, что у пациентов с ВН с терминальной стадией почечной недостаточности трансплантация почки вполне реальна, так как выживаемость трансплантата при СКВ не отличается от других заболеваний, и более предпочтительна по сравнению с гемодиализом в отношении выживаемости пациентов [67].

Важное место в лечении ВН занимает анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (РТМ) — химерными МАТ к CD20-мембранному белку В-клеток [68, 69]. При рефрактерном течении ВН (классы III–IV) рекомендуется применение РТМ и ингибиторов кальциневрина, в фазе поддерживающей терапии используются АЗА (2 мг/кг) и МФМ (1–2 г/сут), дозу ГК следует снизить до 2,5–5,0 мг/сут. Обязательно проводится терапия ГХ, ингибиторами ангиотензина II или ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Следует отметить, что МФМ, вероятно, превосходит АЗА в отношении профилактики обострений в период поддерживающей терапии [40, 64]. Предварительные результаты, полученные в рамках протокола «Rituxilup», свидетельствуют о возможности индуцировать ремиссию ВН с использованием РТМ и МФМ без применения пероральных ГК [70]. При ВН (класс V) рекомендуется назначение высоких доз ГК в комбинации с МФМ или ингибиторами кальциневрина, ангиотензина II или АПФ. При наиболее прогностически неблагоприятной форме ВН с «полунуниями» рекомендуется проведение комплексной интенсивной терапии, включающей плазмаферез, пульс-терапию, РТМ [64]. Обсуждается возможность экспериментальной терапии, например экулизумабом (Солирис), представляющим собой МАТ к C5a-компоненту комплемента, который с успехом применяется для лечения заболеваний, связанных с активацией комплемента (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемолитико-уремический синдром и др.) [71]. Тромботическая микроангиопатия — характерная патология почек при катастрофическом АФС — требует назначения антикоагулянтов, пульс-терапии, экулизумаба, проведения плазмафереза [72].

Необходимость разработки инновационных подходов к лечению СКВ связана с неудовлетворенностью врачей-ревматологов эффективностью как терапевтических программ фармакотерапии этого заболевания, так и отдельных лекарственных препаратов [25, 26, 73]. Эффективность стандартной терапии ВН (<50% пациентов) и в отношении «внепочечных» проявлений СКВ (<40%) остается неудовлетворительной.

Прогресс фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммунологии способствовал расшифровке механизмов иммунопатологии СКВ, что послужило теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии заболевания. К ним относятся блокирование альтернативных молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета: цитокины [4] и ИФН типа I и II [74, 75], компоненты комплемента [71], «регуляторы» иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы [76], внутриклеточные сигнальные пути, мо-

дулирующие активность цитокинов [77, 78], патологическая активация В-клеток [79] и плазматических клеток [80], трансплантация мезенхимальных стволовых клеток [81], активация Т-регуляторных клеток (T_{reg}) [82, 83] и многие другие.

С точки зрения перспектив фармакотерапии СКВ особый интерес представляет направление фундаментальных исследований, определяющееся как «репозиционирование существующих лекарств для новых терапевтических целей (drug repurposing)» [84]. С медицинской точки зрения «репозиционирование лекарств» дополняется клиническими исследованиями, связанными с применением лекарственных препаратов «вне инструкции» (off-label), т. е. «по показаниям в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции пациентов, не упомянутой в утвержденной инструкции». Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство препаратов с успехом начали применяться при СКВ именно по незарегистрированным показаниям, и лишь в дальнейшем некоторые из них получили официальное разрешение регуляторных органов. Ярким примером успешной реализации этого направления является РТМ, который «пришел» в ревматологию из гематологии (лечение неходжкинских лимфом) и официально зарегистрирован только для лечения ревматоидного артрита (РА) и системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, но с большим успехом применяется при СКВ в реальной клинической практике [85]. Отрицательные результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) [86] и LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) [87] связывают с несовершенством протоколов и индексов, используемых для оценки эффекта лечения [88]. В связи с этим следует обратить внимание на то, что в РКИ фазы II БЛМ также не были достигнуты планируемые результаты [89], что потребовало разработки специального протокола, учитывающего характеристики пациентов (исходная высокая иммунологическая активность), времени оценки результатов терапии и нового индекса эффективности терапии СКВ — SRI (SLE responder index) [90], который в настоящее время является общепринятым при проведении РКИ новых лекарственных препаратов для лечения СКВ [91]. В многочисленных клинических исследованиях и материалах регистров была продемонстрирована эффективность терапии РТМ у пациентов с тяжелым течением СКВ, резистентным к стандартной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами: ВН, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения), нейropsychические проявления, АФС (в том числе катастрофический), синдром активации макрофагов, легочные геморрагии, волчаночный миокардит, тяжелое поражение кожи [92]. Примечательно, что у пациентов с СКВ, у которых имела место резистентность к РТМ, весьма эффективными оказались другие анти-В-клеточные препараты (окрелизумаб и офатумумаб) [93, 94], обладающие более низкой иммуногенностью или более выраженной цитотоксичностью в отношении деpleции В-клеток.

Большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично «перекрещивающиеся» механизмы действия РТМ и БЛМ

и увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после введения РТМ [95] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ [96–101]. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной» анти-В-клеточной терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 больным проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ [102, 103]. Лечение РТМ и БЛМ и их комбинацией у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания, уровня антител к двуспиральной ДНК и повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органических повреждений. В настоящее время инициирована серия исследований, результаты которых позволят оценить истинное место «двойной» анти-В-клеточной терапии в лечении СКВ (табл. 2)

Другое перспективное направление фармакотерапии СКВ связано с адаптацией широко применяемого в ревматологии лекарственного препарата устекинумаба (УСТ), представляющего собой МАТ к общей (р40) субъединице «провоспалительных» цитокинов ИЛ12 и ИЛ23 [104] и зарегистрированного для лечения псориаза, псориатического артрита (ПсА) и болезни Крона. Получены многочисленные данные, свидетельствующие об участии ИЛ12 и ИЛ23 (а также ИЛ17) в патогенезе СКВ, а именно – патологической активации Th1- и Th17-типов иммунного ответа и гиперпродукции аутоантител В-клетками [104–107]. По данным РКИ фазы II, лечение УСТ (6 мг/кг внутривенно, затем 90 мг подкожно каждые 8 нед) ассоциировалось с достоверным снижением активности СКВ (индекс SRI-4) по сравнению с ПЛ (p=0,006) [108, 109]. Описана пациентка с псориазом и рефрактерным ВН, у которой на фоне лечения МАТ к ИЛ17А секукинумабом отмечена положительная динамика поражения почек [110]. В то же время при псориазе лечение УСТ может приводить к развитию «парадоксальных» НЛР, включая аутоиммунную патологию (кожная красная волчанка и нефрит) [111, 112], что может быть связано с нарушением баланса между синтезом Th1- и Th17-цитокинов. Следует подчеркнуть, что развитие «волчаночноподобных» аутоиммунных реакций – хорошо известное осложнение лечения ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНОα [113].

Среди новых «патогенетических» мишеней для лечения СКВ особое внимание привлекает ИФН типа I, гиперпродукции которого придают фундаментальное значение в иммунопатогенезе этого заболевания [74, 75]. Установлено, что при СКВ нуклеиновые кислоты, высвобождающиеся из подвергнутых апоптозу клеток и в процессе образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps), активирует плазмодитоидные дендритные клетки (ДК), синтезирующие ИФН типа I (а также ИФН типа III), который, в свою очередь, стимулирует ми-

елоидные ДК, вызывающие активацию Th1-, Th17- и В-клеток, в отношении синтеза «провоспалительных» цитокинов и аутоантител и ингибируют активность T_{рег}. Кроме того, ИФН типа I способствует цитотоксичности макрофагов и естественных киллерных клеток и, в целом, поддерживает развитие и хронизацию воспаления за счет механизмов «обратной связи». Это послужило основанием для клинического изучения эффективности МАТ, в частности анифролумаба (АНИФ) – полностью человеческого МАТ (IgG-1κ) к рецепторам ИФН типа I, которые блокируют сигнализацию, опосредованную ИФНα и ИФНβ [114]. В исследовании II фазы (MUSE) [115–117], в которое вошли пациенты с СКВ, применение АНИФ (300 и 1000 мг каждые 4 нед внутривенно) приводило к снижению активности заболевания (SRI-4 и SLEDAI-2K), положительной динамике поражения кожи по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Erythema tosus Disease Area and Severity Index), в меньшей степени артрита, позволило снизить дозу ГК и частоту обострений заболевания по сравнению с ПЛ. Большая эффективность терапии отмечалась у пациентов с базальной гиперэкспрессией ИФН-стимулированных генов (IFN-stimulated genes – IFNGS) – одного из первых биомаркеров, который начал с успехом применяться в РКИ для «первичной» стратификации пациентов в отношении предполагаемой эффективности (или резистентности) терапии. Примечательно, что лечение АНИФ приводит к снижению концентрации BAFF, который, как уже отмечалось, является терапевтической мишенью для БЛМ. Получены положительные результаты РКИ фазы III – TULIP I [118] и особенно TULIP II (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [119], в которые включено около 1000 пациентов с СКВ. Хотя в РКИ TULIP I на фоне лечения АНИФ «первичная» конечная точка (динамика индекса SRI-4) по сравнению с ПЛ достигнута не была, отмечена эффективность в отношении важных «вторичных» конечных точек, а именно – снижение дозы ГК, значений индексов CLASI и BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-based composite lupus assessment). В РКИ TULIP 2 на фоне лечения АНИФ (300 мг 1 раз в 4 нед внутривенно) отмечены достоверная положительная динамика BICLA – «первичная» конечная точка (p=0,0001), снижение дозы ГК (p=0,014), индекса CLASI (p=0,004), а также тенденция к снижению частоты обострений в течение года наблюдения (p=0,08).

С изучением клинических эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано новое направление фармакотерапии СКВ. Речь идет о расшире-

Таблица 2 Планируемые исследования «двойной» анти-В-клеточной терапии при СКВ

Исследование	Фаза	Заболевание	Терапия	Оценка эффективности
BLISS-BELIEVE	III	СКВ (n=200)	БЛМ + РТМ + ПЛ против БЛМ + РТМ против БЛМ + ПЛ (1:2:1)	Контроль заболевания (Clinical SLEDAI-2K <2)
BEAT-LUPUS	II	СКВ (n=50)	РТМ + БЛМ РТМ + ПЛ	Динамика анти-дсДНК (52 нед)
SYNBloSe	II	ВН (n=16)	БЛМ + РТМ	Уменьшение концентрации патогенных антител (24 нед), клинический эффект SLEDAI, LLDAS

Примечание. SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, LLDAS – Lupus Low Disease Activity State, ПЛ – плацебо, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК.

нии показаний к применению низкомолекулярных химически синтезированных «таргетных» препаратов, в основе иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов которых лежит модуляция JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) -зависимой сигнализации цитокинов [77, 78]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ12, ИЛ23, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. [120]. Напомним, что сигнализация ИФН типа I регулируется Янус-киназами – JAK1/ТУК, ИЛ12, ИЛ23 и ГМ-КСФ – JAK2/ТУК2, ИЛ6 – JAK1/JAK2/ТУК2, ИЛ2, ИЛ15, ИЛ21 – JAK1/JAK3. Ингибитор JAK3/JAK1 тофацитиниб (ТОФА) и ингибитор JAK1/JAK2 барицитиниб (БАРИ) зарегистрированы для лечения РА, а ТОФА – и ПСА. В рамках концепции о наследственных аутовоспалительных заболеваниях – моногенных интерферопатиях типа I [синдром Aicardi–Goutieres, «ознобленная» (chilblain) красная волчанка и др.] и приобретенных опосредованных

ИФН типа I аутоиммунных заболеваниях [121, 122], наиболее ярким представителем которых является СКВ, – особое значение могут иметь «антиинтерфероновые» эффекты ингибиторов JAK. Недавно продемонстрирована эффективность БАРИ при синдроме Aicardi–Goutieres [123], а ТОФА – при семейной «ознобленной» волчанке [124, 125], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes). Предварительные результаты свидетельствуют о быстрой положительной динамике клинических проявлений артрита и кожной сыпи у пациентов с СКВ на фоне лечения ТОФА [126]. В РКИ фазы II у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения БАРИ [127] продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ ($p=0,04$) и индекса SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B, а также показателей PGA (Physician's Global Assessment; $p=0,02$).

В заключение необходимо подчеркнуть, что характерной особенностью СКВ, во многом определяющей неблагоприятный прогноз заболевания, является высокий риск коморбидной патологии (ускоренное атеросклеротическое поражение сосудов, инфекции, остеопороз, психические расстройства и др.), связанный как с традиционными факторами риска, так и с недостаточно контролируемой активностью иммунопатологического процесса, а также осложнениями лекарственной терапии. Учитывая структуру летальности у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение коморбидных заболеваний имеют не менее важное значение для улучшения прогноза у пациентов с СКВ (табл. 3), чем «патогенетическая» иммуносупрессивная терапия.

Таблица 3 Рекомендации по профилактике коморбидных заболеваний при СКВ [24]

Коморбидная патология	Рекомендации
Сердечно-сосудистая патология	Контроль кардиоваскулярных факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> – прием статинов при наличии гиперлипидемии или эзетимида (селективный ингибитор абсорбции холестерина) – при риске миотоксичности статинов; – прием ингибиторов АПФ при АГ; – отказ от курения; – прием ГХ; – оптимизация терапии ГК
Инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг на латентную инфекцию (туберкулез, гепатит С и гепатит В, ВИЧ) • Вакцинация против гриппа, пневмококка, вируса папилломы человека (молодые женщины со стабильной неактивной СКВ) • Профилактический прием триметоприма-сульфаметоксозола у пациентов с низким содержанием CD4+ клеток ($<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$) • Профилактический прием фторхинолонов у пациентов с нейтропенией ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) • Оптимизация иммуносупрессивной терапии
Злокачественные новообразования	<ul style="list-style-type: none"> • При СКВ отмечено увеличение частоты гематологических опухолей (неходжкинская лимфома), рака легкого, печени и шейки матки • Необходимо проведение скрининга для раннего выявления опухолей • Показана вакцинация против вируса папилломы человека
Остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> • Нефармакологические методы: <ul style="list-style-type: none"> – снизить потребление кофеина и алкоголя; – прекратить курение; – физические упражнения не менее 30 мин в день; – адекватное потребление белка; – использование протекторов тазобедренного сустава при риске потерь равновесия; – физиотерапия и лечебная физкультура • Фармакологические методы: <ul style="list-style-type: none"> – прием витамина D и препаратов кальция; – лечение бисфосфонатами или деносуабоном (мАТ к RANKL) при риске переломов; – лечение терипаротидом (рекомбинантный паратиреоидный гормон человека) при развитии переломов несмотря на лечение бисфосфонатами Глюкокортикоидный остеопороз – прием бисфосфонатов при лечении ГК в дозе $>7,5$ мг/сут в течение >3 мес

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41 [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41 (In Russ.)].
- Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
- Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000000
- Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
- Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
- Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) – Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1549-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A-M, 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: 10.1002/art.34473
- Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res*. 2018;70:428-38. doi: 10.1002/acr.23292
- Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. doi: 10.1002/acr.23712
- Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct 19;102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
- Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE, Rovin BH. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:911-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212599
- Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(10):1051-9. doi: 10.1177/0961203317692437
- Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, et al. Brief report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):91-8. doi: 10.1002/art.40674
- Qi S, Chen Q, Xu D, et al. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(10):1582-90. doi: 10.1177/0961203318773643
- Nicolaou O, Kousios A, Hadjisavvas A, et al. Biomarkers of systemic lupus erythematosus identified using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):993-1012. doi: 10.1111/jcmm.13031
- 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
- Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
- Dörrner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):191-6 [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-191-196
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
- Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:554-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-21 [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):218-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
- Felten R, Sagez F, Gavand PE, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. *Lupus Sci Med*. 2019 Jan 10;6(1):e000303. doi: 10.1136/lupus-2018-000303

32. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and anti-malarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):482-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
33. Floris A, Piga M, Mangoni AA, et al. Protective effects of hydroxychloroquine against accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Mediat Inflamm*. 2018 Feb 18;2018:3424136. doi: 10.1155/2018/3424136
34. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
35. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. doi: 10.1038/nri.2017.1
36. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgereit F. Glucocorticoids – all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol*. 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
37. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000157. eCollection 2016. doi: 10.1136/lupus-2016-000157
38. Sciascia S, Mompean E, Radin M, et al. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(6):519-24. doi: 10.1007/s40261-017-0518-z
39. Ruiz-Irastorza G, Garcia M, Espinosa G, et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: an observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000153. doi: 10.1136/lupus-2016-000153
40. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(10):1801-15. doi: 10.3899/jrheum.160041
41. Lightstone L, Doria A, Wilson H, et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
42. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359
43. Little J, Parker B, Lunt M, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the systemic lupus international collaborating clinics inception cohort. *Rheumatology*. 2018;57:677-87. doi: 10.1093/rheumatology/kex444
44. Davidson A. Targeting BAFF in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):732-9. doi: 10.1016/j.coi.2010.09.010
45. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol*. 2012;30:69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
46. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(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;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
47. Jackson SW, Davidson A. BAFF inhibition in SLE-Is tolerance restored? *Immunol Rev*. 2019;292(1):102-19. doi: 10.1111/immr.12810
48. Yap DYH, Chan TM. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis – role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24). doi: 10.3390/ijms20246231
49. Hamilton JA, Hsu HC, Mountz JD. Autoreactive B cells in SLE, villains or innocent bystanders? *Immunol Rev*. 2019;292(1):120-38. doi: 10.1111/immr.12815
50. Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-receptor in B Cell selection and survival. *Front Immunol*. 2018;9:2285. doi: 10.3389/fimmu.2018.02285
51. 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
52. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25:699-709. doi: 10.1177/0961203315625119
53. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:372-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
54. Trentin F, Gatto M, Zen M, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of belimumab in patients with refractory SLE: a review of observational clinical-practice-based studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):331-43. doi: 10.1007/s12016-018-8675-2
55. Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):623-33. doi: 10.1080/1744666X.2017.1291343
56. Bertias 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;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
57. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808. doi: 10.1002/acr.21664
58. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533
59. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2015;24:1520-8. doi: 10.1177/0961203315595131
60. Deng J, Xie H, Zhu L, et al. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2019;91(3):172-9. doi: 10.5414/CN109450
61. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4
62. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47:85-118. doi: 10.1016/S0162-3109(00)00188-0
63. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429-38. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
64. Palmer SC, Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324-36.
65. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26. doi: 10.7326/M14-1030
66. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3671-8. doi: 10.1681/ASN.2017030263
67. Wong T, Goral S. Lupus nephritis and kidney transplantation: where are we today? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):313-22. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.007

68. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(1):22-9. doi: 10.1093/ndt/gfy267
69. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletoch'naya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
70. 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(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
71. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
72. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome — a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2055-7. doi: 10.1093/rheumatology/key228
73. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
74. Chasset F, Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):44-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.009
75. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
76. Morel L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):280-90. doi: 10.1038/nrrheum.2017
77. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
78. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
79. Dorner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy — new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:645-57. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
80. Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, et al. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:86-91. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.005
81. Sattwika PD, Mustafa R, Paramaiswari A, Herningtyas EH. Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge. *Lupus*. 2018;27(12):1881-97. doi: 10.1177/0961203318793206
82. Ballesteros-Tato A, Papillon A. Mechanisms of action of low-dose IL-2 restoration therapies in SLE. *Curr Opin Immunol*. 2019 Dec;61:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2019.07.003
83. Mizui M, Tsokos GC. Targeting Regulatory T Cells to Treat Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:786. doi: 10.3389/fimmu.2018.00786
84. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
85. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000163. doi: 10.1136/lupus-2016-000163
86. 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
87. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. 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
88. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;2:95-8. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112270
89. 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: 10.1002/art.24699
90. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1143-51. doi: 10.1002/art.24698
91. Furie R, Wang L, Illei G, Drappa J. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE. *Lupus*. 2018;27(6):955-62. doi: 10.1177/0961203318758506
92. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-48 [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
93. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
94. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042
95. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
96. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
97. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
98. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:355-6.
99. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, Picco L, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:490-4.
100. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27.
101. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003

102. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
103. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
104. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):42-51. doi: 10.1177/1535370218824547
105. Ueno H. The IL-12-STAT4 axis in the pathogenesis of human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):10-6. doi: 10.1002/eji.201948134
106. Wang X, Wei Y, Xiao H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol*. 2016;46(6):1343-50. doi: 10.1002/eji.201546095
107. Dai H, He F, Tsokos GC, Kyttaris VC. IL-23 Limits the production of IL-2 and promotes autoimmunity in lupus. *J Immunol*. 2017;199(3):903-10. doi: 10.4049/jimmunol.1700418
108. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
109. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Maintenance of efficacy and safety of ustekinumab through 1 year in a randomized phase II trial of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2019 Nov 25. doi: 10.1002/art.41179
110. Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. *Lupus*. 2018;27(7):1202-6. doi: 10.1177/0961203318762598
111. Al Khalili A, Scott L, Dutz JP. New-onset autoantibody-mediated nephritis during ustekinumab therapy for psoriasis in patients with and without prior systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep*. 2019;5(8):682-5. doi: 10.1016/j.jdc.2019.05.022
112. Tierney E, Kirthi S, Ramsay B, Ahmad K. Ustekinumab-induced subacute cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2019;5(3):271-3. doi: 10.1016/j.jdc.2019.01.015
113. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19-27. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.023
114. Felten R, Scher F, Sagez F, et al. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1535-43. doi: 10.2147/DDDT.S170969
115. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2017;69:376-86. doi: 10.1002/art.39962
116. Merrill JT, Furie R, Werth VP, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000284. doi: 10.1136/lupus-2018-000284
117. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
118. Furie RA, Morand EF, Bruce I, et al. on behalf of the TULIP-1 study investigator. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP01): a randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e208-19. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
119. Morand E, Furie R, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of anifrolumab in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus: results of the second phase 3 randomized controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10.
120. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
121. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
122. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-28. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
123. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
124. König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
125. Rodero MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
126. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
127. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1