Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики

Е.Л. Насонов[1,2], Т.В. Попкова[1], А.М. Лила[1,3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

В настоящее время получены веские доказательства фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), а препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, рассматриваются как перспективное направление фармакотерапии этих заболеваний. Особый интерес представляет белимумаб (БЛМ) – человеческие моноклональные антитела (мАТ) (IgG1λ) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), – который является первым «таргетным» генно-инженерным биологическим препаратом, специально разработанным для лечения системной красной волчанки (СКВ). Эффективность и безопасность БЛМ при СКВ у взрослых и детей, включая волчаночный нефрит, в комбинированной терапии с ритуксимабом, стероид-сберегающее действие, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов диктуют необходимость более широкого его применения в клинической практике.

Ключевые слова: системная красная волчанка, белимумаб, ритуксимаб
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367–383.

BELIMUMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: 20 YEARS OF BASIC RESEARCH, 10 YEARS OF CLINICAL PRACTICE

Evgeny L. Nasonov[1,2], Tatiana V. Popkova[1], Aleksander M. Lila[1,3]

Currently, strong evidence has been obtained for the fundamental role of pathological activation of B cells in the pathogenesis of immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases (IMRD), and drugs that specifically modulate the function or cause depletion of various subpopulations of B cells and plasma cells are considered a promising direction. pharmacotherapy of these diseases. of particular interest is belimumab (BLM), a human monoclonal antibody (mAb) (IgG1λ) to BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family), which is the first "targeted" biological drug specially developed for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The efficacy and safety of BLM in SLE in adults and children, including lupus nephritis, in combination therapy with rituximab, steroid-sparing effect, the ability to prevent irreversible damage to internal organs dictate the need for its wider application in clinical practice.

Key words: systemic lupus erythematosus, belimumab, rituximab
For citation: Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367–383 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383

В настоящее время получены веские доказательства фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), а препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, рассматриваются как перспективное направление фармакотерапии этих заболеваний [1–4]. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеосом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул и др. [1, 5]. В контексте перспектив применения анти-В-клеточных препаратов особое внимание привлекает системная красная волчанка (СКВ) – классическое аутоиммунное заболевание, развитие которого связывают с нарушением В-клеточной толерантности, ведущей к гиперпродукции органоспецифических аутоантител к компонентам клеточного ядра и иммуновоспалительным повреждением внутренних органов [6]. Разнообразие иммунопатологических механизмов, лежащих в основе патогенеза СКВ [7, 8], находящее свое отражение в развитии широкого спектра клинических проявлений и вариантов течения, создает существенные проблемы в разработке эффективных методов персонифицированной фармакотерапии этого заболевания [9–14]. Важным шагом в направлении решения этой проблемы явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ (IgG1λ) к BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family). БЛМ является первым «таргетным» генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), специально разработанным для лечения СКВ [15–17] (табл. 1)

Напомним, что BAFF (известный как B lymphocyte stimulator – BlyS и TNFSF13B) входит в семейство фактора

Контакты: Насонов Евгений Львович
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov
nasonov@irramn.ru

Поступила 07.07.2021
Принята 12.08.2021

некроза опухоли (ФНО), является важным «регулятором» функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [18–21]. BAFF относится к классу мембрано-связанных белков типа II и, подвергаясь расщеплению фурином, высвобождается с клеточных мембран, образует растворимый биологически активный BAFF-гомодимер, который является основной формой BAFF в кровяном русле. BAFF синтезируется клетками иммунной системы, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, В-клетки, активированные Т-клетки, естественные киллерные клетки, активированные интерлейкином 2 (ИЛ-2) и стромальными клетками. На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BAFF: BR3 (BAFF receptor), TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophylin ligand Interactor) и BCMA (B-cell maturation antigen), – относящиеся к мембранным рецепторам типа III. На ранней стадии созревания В-клеток позитивный регуляторный сигнал опосредуется взаимодействием BAFF с BR3, а негативный сигнал – с TACI. В регуляции дифференцировки В-клеток и костномозговых длительно живущих плазматических клеток (ПК) и плазмобластов (ПБ) основную роль играет взаимодействие BAFF с BCMA. У трансгенных мышей с гиперпродуцией BAFF наблюдается развитие волчаночно-подобных аутоиммунных проявлений [22]. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным синдромом (MRL/Mr-lpr/lpr, NZB/NZW F1) выявлена гиперпродукция BAFF, а введение растворимого BAFF-рецептора продлевает жизнь животных [23], что свидетельствует о потенциальном патогенетическом значении гиперпродукции BAFF при СКВ. У пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BAFF в сыворотке и экспрессии информационной РНК (иРНК) BAFF в лейкоцитах, коррелирующее с концентрацией антиядерных антител, динамикой активности заболевания, развитием обострений и повреждением внутренних органов [24–37]. поражением центральной нервной системы (ЦНС) [38], мышечно-скелетной системы [38], кожи [38], лимфопенией и гипергаммглобулинемией [38, 39]. Имеются данные об увеличении экспрессии BAFF в почках у пациентов с волчаночным нефритом (ВН), регулирующего формирование четвертичных лимфоидных структур и позиционирование Т-клеток в клубочках почки [40]. Гиперэкспрессия BAFF особенно характерна для ВН III–IV классов [41].

Раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов рассматривается как одна из ведущая причин преждевременной летальности у пациентов с СКВ и другими ИВРЗ [42]. В этой связи привлекают внимание данные о том, что у мышей, дефицитных по BAFF-рецепторам, и на фоне введения анти-BAFF

Таблица 1. *Основные этапы разработки и внедрения белимумаба в клиническую практику [15, 17]*

Годы	События
1992	Создание программы (Human Genome Science) и организация Института геномных исследований (The Institute for Genomis Research), разработавших БЛМ
1998	Клонирование гена BAFF (HNEDU15)
1999	Первый обзор, посвященный характеристике BAFF
2000	Создание человеческих моноклональных анти-BAFF антител
2001	Начало РПКИ фазы I применения БЛМ при СКВ
2003 (апрель)	Публикация результатов фазы I исследования применения БЛМ при СКВ
2003 (сентябрь)	Начало РПКИ фазы II применения БЛМ при СКВ
2005	Публикация результатов РПКИ фазы II применения БЛМ при СКВ Анонсирование РПКИ фазы III применения БЛМ при СКВ
2007 (февраль)	Начало РПКИ фазы III (BLISS-52) применения БЛМ при СКВ
2007 (май)	Начало РПКИ фазы III (BLISS-76) применения БЛМ при СКВ
2009	Анонсирование положительных результатов РПКИ BLISS-52 (июль) и РПКИ BLISS-76 (ноябрь)
2011	**FDA одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию** **EMA одобрил применение БЛМ для дополнительного (add-on) лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, несмотря на применение стандартной терапии**
2012	Минздрав России одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию
2017	FDA и EMA одобрили применение подкожной формs БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, несмотря на применение стандартной терапии
2019	FDA одобрил применение БЛМ для дополнительного (add-on) лечения детей ≥5 лет с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию
2020	FDA одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом, получающих стандартную терапию
2021	Минздрав России одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом, получающих стандартную терапию

Примечание: *БЛМ – белимумаб; СКВ – системная красная волчанка; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; FDA – Food and Drug Administration (США); EMA – European Medicines Agency; АНФ – антинуклеарный фактор*

антител имеет место снижение образования атеросклеротических бляшек [43]. BAFF индуцирует апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), введение БЛМ позволяет восстановить образование колоний ЭПК [44]. Совсем недавно было показано, что у ApoE-/-D227K мышей деплеция В-клеток, индуцированная мАТ к BAFF, ассоциируется со снижением объема атеросклеротического поражения сосудов при низкой концентрации холестерина, но вызывает увеличение атеросклеротического поражения сосудов при высоком уровне холестерина. У пациентов с СКВ отмечена определенная корреляция между уровнем BAFF в сыворотке крови и развитием субклинического атеросклероза [45, 46].

За 20-летний период, прошедший с начала применения БЛМ для лечения СКВ, было проведено очень большое число исследований, основные результаты которых суммированы в серии обзоров [16, 17, 47–49] и метаанализах [50, 51]. В программах BLISS-52 и BLISS-76, результаты которых послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ у взрослых, принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль). Позднее была продемонстрирована эффективность БЛМ при СКВ у пациентов детского возраста [52, 53]. Разработана подкожная (п/к) форма БЛМ, не уступающая по эффективности внутривенной (в/в), но позволяющая улучшить приверженность пациентов к терапии [54–56].

Эффективность белимумаба при системной красной волчанке

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ)

Эффективность БЛМ при СКВ была продемонстрирована в серии РПКИ фазы II–IV [54, 57–68] длительностью от 12 до 76 недель, включавших около 4000 пациентов (табл. 2).

Таблица 2. *Эффективность белимумаба при системной красной волчанке (исследования фазы III)*

Характеристика исследований	BLISS-52 [60]	BLISS-76 [59]	BLISS-SC [54]	BEL113750 [62]	PLUTO [53]
Число больных	867	819	836	677	93
Длительность (недели)	52	76	52	52	52
Критерии включения	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI≥6	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI≥6	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI≥8	АНФ-серопозитивная СКВ взрослые); SELENA-SLEDAI≥6	АНФ-серопозитивная СКВ (дети); SELENA-SLEDAI≥6
Критерии исключения	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; беременность; прием анти-В-клеточных препаратов; в/в ЦФ в течение 6 мес. до включения в РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; беременность; тяжелые инфекции; прием анти-В-клеточных препаратов; в/в ЦФ в течение 6 месяцев до включения в РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; прием анти-В-клеточных препаратов; назначение новых препаратов (кроме ГК) в течение 60 дней до начала РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС
SRI4 через 52 недели	• БЛМ 1 мг/кг: 51% (p=0,0129) • БЛМ 10 мг/кг: 58% (p=0,0006) • ПЛ: 44%	• БЛМ 1 мг/кг: 40,6% (p=0,089) • БЛМ 10 мг/кг: 43,2% (p=0,017) • ПЛ: 33,5%	• БЛМ 10 мг/кг: 61,4% (p=0,0006) • ПЛ: 48,4%	• БЛМ 10 мг/кг: 53,8% (p=0,0001) • ПЛ: 40,1%	• БЛМ 10 мг/кг: 52,8% (ОШ=1,49) • ПЛ: 43,6%
SELENA-SLEDAI	БЛМ против ПЛ (p=0,002)	БЛМ против ПЛ (p=0,006)	Нет данных	БЛМ против ПЛ (p=0,0001)	Нет данных
↓SELENA-SLEDAI ≥4 пунктов	БЛМ: 58% ПЛ: 46% (p<0,01)	БЛМ: 47% ПЛ: 35% (p<0,01)	БЛМ: 62% ПЛ: 49% (p<0,001)	Нет данных	БЛМ: 55% ПЛ: 44%
BILAG	БЛМ против ПЛ (p=0,0181)	Статистически не значимо	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Отсутствие ухудшения BILAG	БЛМ: 81% ПЛ: 73% (p<0,05)	БЛМ: 69% ПЛ: 66%	БЛМ: 81% ПЛ: 74% 0 (p<0,05)	Нет данных	БЛМ: 74% ПЛ: 62%
PGA	БЛМ против ПЛ (p=0,0048)	Статистически не значимо	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Отсутствие ухудшения PGA	БЛМ: 80% ПЛ: 69% (p<0,05)	БЛМ: 70% ПЛ: 63%	БЛМ: 81% ПЛ: 72% (p<0,01)	Нет данных	БЛМ: 76% ПЛ: 67%
Стероид-сберегающий эффект	Статистически не значимо	Статистически не значимо	Нет данных	Статистически значимо	Статистически значимо
Снижение дозы ГК с >7,5–15 мг/день до <7,5 мг/день	БЛМ: 19% ПЛ: 12%	БЛМ: 18% ПЛ: 13%	БЛМ: 18% ПЛ: 12% (p<0,05)	Нет данных	Нет данных
Время до обострения	Снижение (p=0,0055)	Статистически не значимо	Снижение (p=0,0004)	50%-е снижение (p=0,0004)	62%-е снижение (ОР=0,38)
Тяжелое обострение по индексу SFI	БЛМ: 19% ПЛ: 12% (p<0,01)	БЛМ: 21% ПЛ: 27%	БЛМ: 11% ПЛ: 18% (p<0,001)	Нет данных	БЛМ: 17% ПЛ: 35%

Примечание: *PLUTO - Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy; АНФ – антинуклеарный фактор; СКВ – системная красная волчанка; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – System Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ВН – волчаночный нефрит; ЦНС – центральная нервная система; ЦФ – циклофосфамид; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ГК – глюкокортикоиды; SRI – SLE Responder Index; БЛМ – белимумаб; ПЛ – плацебо; ОШ – отношение шансов; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; PGA – Physician's Global Assessment; ОР – отношение рисков; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index.*

БЛМ назначали внутривенно (в/в) в дозе от 1 мг/кг до 20 мг/к (2 раза в 2 недели в течение первого месяца, а затем 1 раз в месяц). В РПКИ BLISS-SK назначали подкожную (п/к) форму БЛМ в дозе 200 мг/нед. [54]. В качестве стандартной терапии (СТ), наряду с глюкокортикоидами (ГК), пациенты получали циклофосфамид (ЦФ), азатиоприн (АЗА), микофенолата мофетил (ММФ), гидроксихлорохин (ГХ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. В РПКИ фазы II, в котором для оценки эффективности терапии использовали динамику индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index), эффективность БЛМ по сравнению с группой контроля не обнаружена. Это послужило стимулом для разработки более адекватного индекса для оценки эффективности терапии СКВ – SRI (SLE Responder Index) [69], который включает следующие параметры: динамика показателя SELENA-SLEDAI на ⩾4 пункта; отсутствие новых обострений в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B; стабильное состояние пациентов по мнению врача (PGA – Physician's Global Assessment) – увеличение на <0,3 пункта. Применение индекса SRI позволило продемонстрировать высокую эффективность терапии БЛМ при СКВ. В целом на фоне лечения БЛМ отмечена выраженная положительная динамика индексов SRI, SLEDAI, индивидуальных показателей BILAG, а также снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений, особенно заметное в открытой фазе этих исследований. Предполагается, что этот отстроченный эффект отражает механизм действия БЛМ, связанный с постепенной нормализацией функциональной активности В-клеток, а не с цитотоксическим действием препарата. Отмечена положительная динамика показателей качества жизни: индекса FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), опросника SF-36 (Short Form 36) и компонентов PRO (Patients Reported Outcome) [70], – а также «стероид-сберегающий» эффект. Например, в группах пациентов, получавших БЛМ, за период наблюдения кумулятивная доза ГК снизилась на 377 мг, в то время как в контрольных группах она увеличилась на 70 мг (p<0,0001) [65].

Долгосрочные расширенные исследования (LTE, long-term extension study) и пострегистрационные исследования

В серии LTE, в которые вошли пациенты, наблюдавшиеся в рамках РПКИ фазы II BLISS-52, BLISS-75, BLISS-SC и BLISS-NEA [71–75], подтверждены данные контролируемых исследований, свидетельствующие о длительной эффективности и безопасности лечения БЛМ, а также о снижении прогрессирования необратимого повреждения внутренних органов (индекс SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (ISLICC/ACR) Damage Index) [76, 77] (табл. 3).

У пациентов, получающих БЛМ, вероятность прогрессирования (индекс SDI) была более чем на 60% ниже, чем в группе контроля [78, 79], а снижение SRI-4 статистически значимо ассоциировалось с нормализацией качества жизни пациентов (индексы FACIT-Fatigue и SF-36) [80, 81].

Программа OBSErve (evaluation of use of Belimimab in clinical practice SEtting)

Изучению эффективности и безопасности терапии БЛМ была посвящена программа OBSErve, проводившаяся в 6 странах, в которую были включены 880 пациентов (табл. 4).

Таблица 3. *Эффективности белимумаба при системной красной волчанке по данным пострегистрационных исследований*

Исследование	План исследования	Число пациентов	Длительность	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Результаты
Scheinberg M., Golmia R. [82]	Серия наблюдений	20	6 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Нет данных	Снижение SELENA-SLEDAI; прием ГК; индекс FACIT-Fatigue	Снижение SELENA-SLEDAI; стероид-сберегающий эффект
Scheinberg M.A. и соавт. [83]	Серия наблюдений	74	12–48 мес.	Нет данных	Нет данных	LLDAS	27 пациентов отменили ГК; у 2 пациентов доза ГК – 2,5 мг/день; 17 пациентов доза ГК – 5 мг/день
Andreoli L. и соавт. [84]	Серия наблюдений	18	9 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Нет данных	Снижение SELENA-SLEDAI; прием ГК	Снижение SELENA-SLEDAI; стероид-сберегающий эффект
Hui-Yuen J.C. и соавт. [85]	Наблюдательное проспективное	195	6 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Тяжелый активный ВН и поражение ЦНС	Упрощенный SRI	Эффективность: нет данных; стероид-сберегающий эффект
Sthoeger Z. и соавт. [86]	Ретроспективное	36	2,3±1,7 года	Серопозитивная СКВ (ACR, 1982), леченная БЛМ >1 года	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Улучшение состояния по мнению врача	Эффективность: нет данных; стероид-сберегающий эффект
Iaccarino L. и соавт. [87]	Проспективное	67	16±9,5 мес.	Серопозитивная активная (SLEDAI-2K>6) СКВ (ACR, 1982), рефрактерное течение	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Снижение SELENA-SLEDAI, SFI, DAS28, CLASI; отсутствие необратимых повреждений в период наблюдения	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Parodis I. и соавт. [88]	Проспективное	58	53 мес.	СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Нет данных	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, индекс повреждения, LLDAS, SRI, боль, усталость, уровень BAFF в сыворотке	Улучшение; стероид-сберегающий эффект

Продолжение таблицы 3

Исследование	План исследования	Число пациентов	Длительность	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Результаты
Fanouriakis A. и соавт. [89]	Наблюдательное проспективное	92	4 года	СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Тяжелые инфекции, амилоидоз, пролиферативный ВН	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, PGA, LLDAS, SLICC – индекс повреждения, SFI	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Iaccarino L. и соавт. [90]	Проспективное	188	17,5±10,6 мес.	Серопозитивная активная (SLEDAI-2K>6) СКВ (ACR, 1982), рефрактерное течение	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	SRI-4 через 12 и 24 мес.	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Anjo C. и соавт. [91]	Ретроспективное	23	5 лет	Пациенты с СКВ, получавшие БЛМ	Нет данных	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, титры антидсДНК антител и уровень комплемента	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Gatto M. и соавт. (BeRLiSS) [92]	Проспективное	466	18±1,6 мес.	Серопозитивная активная, рефрактерная СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	SRI-4 через 6, 12, 24, 36, 48 мес., DAS-28, CLASI, SLICC – индекс повреждения, SFE, ремиссия, LDA, время до достижения ремиссии или низкой активности	Улучшение; стероид-сберегающий эффект

Примечание: *СКВ – системная красная волчанка; ACR – American College Rheumatology; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assesment – Systemic Lupus Erythematosus Activity Index; ГК – глюкокортикоиды; FACIT-Fatigue – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; ВН – волчаночный нефрит; ЦНС – центральная нервная система; SRI – SLE Responder Index; БЛМ – белимумаб; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index; DAS28 – Disease Activity Score 28; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosis Area and Severety Index; SLICC – Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics; SELENA-SLEDAI-2K – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – System Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; PGA – Physician's Global Assessment; дсДНК – двуспиральная ДНК; LDA – Low Disease Activity*

Таблица 4. *Эффективности белимумаба при системной красной волчанке по данным исследований OBSErve*

Характеристика исследований	OBSErve Испания [93]	OBSErve США [94]	OBSErve Германия [95]	OBSErve Канада [96]	OBSErve Швейцария [97]	OBSErve Аргентина [98]
Число больных	64	501	102	52	53	81
Длительность	12 мес.	24 мес.	12 мес.	12 мес.	12 мес.	24 мес.
Критерии включения	Нет данных	Более 8 инфузий БЛМ + СТ	Лечение БЛМ >6 мес.	Более 8 инфузий БЛМ + СТ	Лечение БЛМ >6 мес.	Лечение БЛМ >6 мес. или хотя бы 1 инфузия
Первичная конечная точка	Общий клинический ответ	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Общий клинический ответ
Общий клинический эффект	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 72%; ≥50% – у 52%; ≥80% – у 27%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 84,8%; ≥50% – у 48,7%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 78%; ≥50% – у 42%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 80,8%; ≥50% – у 57,7%; ≥80% – у 17,3%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 58%; ≥50% – у 23%; ≥80% – у 11%	Клиническое улучшение: 6 мес. – 95%; 12 мес. – 95%; 18 мес. – 98%; 24 мес. – 100%
SELENA-SLEDAI	Нет данных	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика
Стероид-сберегающий эффект	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Примечание: *БЛМ – белимумаб; СТ – стандартная терапия; ГК – глюкокортикоиды; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assesment – Systemic Lupus Erythematosus Activity Index*

По данным post hoc анализа этих исследований, почти у половины пациентов (48,1%) отмечено улучшение (⩾50%, по мнению врачей), а у 13% имела место почти полная нормализация состояния здоровья (⩾80%) [99]. Среднее значение активности (SLEDAI-2K/SELENA-SLEDAI) уменьшилось на 5,7 баллов. Через 6 месяцев терапии БЛМ подавляющее большинство пациентов (78,1%) смогли снизить дозу (–8,5 мг/день) или отменить ГК; более чем у половины пациентов поддерживающая доза ГК была <7,5 мг/день. Это подтверждает данные о стероид-сберегающем эффекте БЛМ, установленном РПКИ [65, 73, 74] и наблюдательном исследовании [87]. Примечательно, что эффективность лечения БЛМ была выше у пациентов, изначально получавших ГК в дозе >7,5 мг/день, чем у пациентов, доза ГК у которых была <7,5 мг/день (p=0,003), что также соответствует данным предыдущих исследований [65].

Таком образом, длительное применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, улучшает

качество жизни и позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК.

Волчаночный нефрит

Волчаночный нефрит развивается у половины пациентов с СКВ и относится к числу ведущих факторов, определяющих неблагоприятный прогноз при этом заболевании [100]. В последние годы в связи с разработкой более рациональных схем фармакотерапии и внедрении международных клинических рекомендаций, результаты лечения ВН существенно улучшились [101]. Тем не менее, в течение 15-летнего периода более чем у 20% пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, а у пациентов с IV классом ВН – почти в 50% случаев [102]. Хотя в программы BLISS пациенты с ВН не включались, у многих из них имело место поражение почек. Post hoc анализ результатов РПКИ BLISS [103] и других исследований [104] позволил предположить, что лечение БЛМ может приводить к улучшению функции почек при СКВ. Это послужило основанием для проведения серии исследований, в которые были включены пациенты с ВН [105–107].

В многоцентровое РПКИ фазы III BLISS-LN (длительность – 104 недели) были включены 448 пациентов с активным ВН (различных классов по данным биопсии почек), получавшие СТ [105, 106]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (1:1) – БЛМ (10 мг/кг) и плацебо (ПЛ). Для оценки эффективности терапии БЛМ (через 52 или 104 недели). В качестве первичной почечной конечной точки (PERR, Primary Efficacy Renal Response). оценивался показатель, включающий соотношение белок/креатинин ⩽0,7 г/г, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не более 20% от исходного и отсутствие необходимости в терапии «по требованию» (rescure). Ранее было показано, что снижение соотношения белок/креатинин <0,8 г/г ассоциируется с благоприятным исходом поражения почек при СКВ [108]. Основными вторичными конечными точками были показатель полного почечного ответа (соотношение белок/креатинин <0/5 г/г), снижение СКФ не более 10% или ⩾90 мл/мин/1,73 м², отсутствие необходимости в терапии «по требованию» (rescure), время до развития почечных осложнений и летальный исход, число пациентов со значением индекса SLEDAI-2K<4, прием преднизолона в дозе ⩽7,5–5 мг/день и динамика биомаркеров, включая анти-дсДНК антитела, анти-C1q антитела, C3- и C4-компоненты комплемента, по сравнению с их исходными уровнями.

Как видно из таблицы 5, были достигнуты все первичные и вторичные конечные точки, демонстрирующие более высокую эффективность терапии БЛМ по сравнению с ПЛ. У пациентов с ВН класса V улучшение почечных параметров (PERR – 44,4% против 33,3%; CRR – 36,1% против 27,8% соответственно) в группе БЛМ по сравнению с ПЛ имело место через 52 нед., но не через 104 нед.

Через 104 нед. в группе БЛМ по сравнению с ПЛ отмечено статистически значимое снижение концентрации анти-дсДНК антител (–74,2 против –36,6) и анти-C1q антител (–84,1 против –59,0). У пациентов с исходно сниженной концентрацией C3- и C4-компонентов комплемента положительная динамика в группе БЛМ по сравнению с ПЛ для C3-компонента составила 43,8% против 30,0%, для C4-компонента – 115,5% против 66,7% соответственно. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) составила 95% в группе БЛМ и 94,2% – в группе ПЛ. В обеих группах пациентов развитие ⩾1 НЛР, являющееся основанием для прекращения терапии, отмечено у 12,9% пациентов. Тяжелые НЛР (⩾1) имели место у 25,9% пациентов в группе БЛМ и у 29,9% пациентов в группе ПЛ, инфекционные осложнения – у 13,8% против 17,0% соответственно. У 1,8% пациентов в группе БЛМ и у 1,3% пациентов, получавших ПЛ, отмечено развитие фатальных НЛР, в первую очередь инфекционных осложнений.

Таким образом, результаты РПКИ BLISS-LN убедительно свидетельствуют о высокой эффективности терапии БЛМ в отношении улучшения функции почек, снижения активности СКВ, уровня «волчаночных» биомаркеров, дозы ГК и о хорошем профиле безопасности. В то же время следует подчеркнуть, что лечение БЛМ было в большей степени эффективным в группе пациентов, получавших ММФ, чем у пациентов, получавших ЦФ. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что, по данным РКИ CALIBRATE, лечение БЛМ в качестве компонента поддерживающей терапии у пациентов с рефрактерным ВН, получающих лечение ритуксимабом (РТМ), ЦФ и ГК, не имело существенных клинических преимуществ по сравнению с терапией РТМ и ЦФ. Примечательно, что у пациентов с неэффективностью РТМ и недостаточной деплецией В-клеток, добавление другого анти-В-клеточного

Таблица 5. *Эффективность белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом*

Конечные точки, *n* (%)	Плацебо (*n*=223)	Белимумаб (*n*=223)	Различия по сравнению с ПЛ, %	ОШ/ОР [95% ДИ] по сравнению с ПЛ	*p*
PERR (104 нед.)	72 (32,3)	96 (43,0)	10,8	ОШ=1,6 [1,0–2,3]	0,031
CRR (104 нед.)	44 (19,7)	67 (30,0)	10,3	ОШ=1,7 [1,1-2,7]	0,017
ORR (104 нед.)					0,010
• CRR	44 (19,7)	67 (30,0)	10,3	–	
• PRR	38 (17,0)	39 (17,5)	0,5	–	
• NR	141 (63,2)	117 (52,5)	–10,8	–	
PERR (52 нед.)	79 (35,4)	104 (46,6)	11,2	ОР=1,6 [1,1–2,4]	0,025
Время до развития почечных осложнений или летальных исходов	63 (28,3)	35 (15,7)	–	ОР=0,5 [0,3–0,8]	0,001
Время до обострения (SFI)	70 (31,4)	42 (18,8)		ОР=0,6 [0,4–0,8]	0,003
Индекс SLEDAI-2K <4 (104 нед.)	41 (18,4)	62 (27,8)		ОШ=1,8 [1,1–2,5]	0,016
Доза ПРЕД ≤7,5 мг/день (104 нед.)	66 (29,6)	91 (40,8)		ОШ=1,7 [1,1–2,5]	0,014
Доза ПРЕД ≤5,0 мг/день (104 нед.)	62 (27,8)	82 (36,8)		ОШ=1,5 [1,0–2,3]	0,044

Примечание: *ПЛ – плацебо; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; PERR – Primary Efficacy Renal Response; CRR – Complete Renal Response; ORR – Ordinal Renal Response; PRR – Partial Renal Response; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ПРЕД – преднизолон*

препарата (окрелизумаб, офатамумаб или обинутузумаб) более эффективно, чем лечение БЛМ [109].

Нежелательные лекарственные реакции

БЛМ хорошо переносится: наиболее частыми НЛР были инфекционные осложнения, боли в суставах, головные боли, диарея, тошнота; изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения; очень редко отмечено развитие тяжелых инфекций и депрессии [49, 64, 73, 74, 110, 111]. Частота инфекционных осложнений в группах пациентов, получавших БЛМ (6,00 на 100 пациенто-лет), не отличалась от таковой у пациентов, получавших ПЛ (5,35 на 100 пациенто-лет) [111]. В группах БЛМ отмечено развитие 2 оппортунистических инфекций (*Acinetobacter* и диссеминированная цитомегаловирусная инфекция) [64, 111]. Лечение БЛМ ассоциировалось с тенденцией к увеличению частоты других инфекционных осложнений по сравнению с ПЛ: 52–59,5% против 49,5% соответственно [111]. Риск злокачественных новообразований на фоне БЛМ (0,2–0,6 на 100 пациенто-лет) не отличался от риска в общей популяции пациентов с СКВ [59, 74, 77, 111]. Частота лейкопении составила 4,2% против 3,7%, нейтропении – 5,2% против 5,5% на фоне БЛМ и ПЛ соответственно. Частота инфузионных реакций колебалась от 1% до 13,6% и не отличалась от таковой у пациентов, принимавших ПЛ, – <1–9,8% [58–60, 111]. Описано 2 случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших БМЛ в комбинации с ММФ и ГК [74]. Частота летальных исходов на фоне лечения БЛМ составила 0,9%, в группе ПЛ – 0,4% (суммарный анализ РПКИ BLISS-52 и BLISS-76) [111], а в исследовании фазы IV BASE – 0,5% против 0,4% соответственно).

Особый интерес вызывают данные многоцентрового РПКИ фазы IV BASE (Inntavenous Belimumab for Adults with active, autoantibody-positive Systemic lupus Erythematosus), в которое вошли 4018 пациентов с СКВ. Установлено, что целом частота НЛР в группах пациентов, леченных БЛМ (n=2002), не отличалась от таковой для группы ПЛ (n=2001), за исключением тяжелых инфузионных реакций и депрессии [64].

Как и другие мАТ, БЛМ обладает иммуногенностью. В клинических исследованиях анти-лекарственные антитела (АЛА) были обнаружены у 0,7% пациентов, получавших в/в БЛМ в дозе 10 мг/кг, однако связи между обнаружением АЛА, снижением эффективности или развитием НЛР не отмечено.

Вакцинация

На фоне лечения БЛМ (в отличие от РТМ) не наблюдается снижения эффективности вакцинации против пневмококка, столбняка и гриппа [112], что имеет очень большое значение для разработки подходов к рациональной терапии СКВ в период пандемии COVID-19.

Иммунологические эффекты и предикторы эффективности терапии

Блокада BAFF на фоне лечения БЛМ приводит к снижению уровня В-клеток (на 20–25%) в периферической крови, включая «наивные» и «активированные» В-клетки и плазматические клетки, в то время как уровень В-клеток памяти ($CD20^+/CD27^+$) и $CD4^+$ и Т-клеток не меняется [113–115]. Ранее было показано, что увеличение числа плазматических клеток ($CD27^h$) в периферической крови коррелирует с активностью СКВ [116]. Представляет интерес снижение уровня «патогенных» $CD11c^+CD21^-$В-клеток, которые относятся к субпопуляции так называемых ассоциированных с возрастом (age-associated) В-клеток. У пациентов с СКВ эти клетки обнаруживаются в почечных лимфоидных инфильтратах и обладают способностью при активации синтезировать аутоантитела [115]. На фоне лечения БЛМ наблюдается снижение концентрации цитокинов в крови (технология Luminex xMAO), включая интерферон (ИФН) α2, интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ-10 [117], которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. ИЛ-10, с одной стороны, обладает способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, но с другой, участвует в индукции и амплификации синтеза аутоантител [118, 119]. Снижение концентрации ИЛ-6 на фоне лечения БЛМ ассоциируется с развитием ремиссии. Имеются данные о том, что В-клетки, синтезирующие ИЛ-6, стимулируют дифференцировку фолликулярных хелперных Т-клеток [120], неконтролируемая экспансия которых ассоциируется с активностью СКВ и гиперпродукцией анти-дсДНК антител [121]. Особенно важное значение придают ИФН типа I (включая ИФН-α2) [122, 123], который, синтезируясь плазмацитоидными дендритными клетками (ДК), участвует в регуляции синтеза цитокинов В-клетками, включая BAFF [124]. Выше было отмечено, что у пациентов с СКВ отмечается увеличение концентрации BAFF и особенно экспрессии иРНК BAFF, коррелирующее с активностью заболевания [24–37]. Примечательно, что базальное увеличение концентрации BAFF в сыворотке и иРНК BAFF и иРНК ИФН типа I ассоциируется с эффективностью БЛМ у пациентов с СКВ [36].

На фоне лечения БЛМ положительная динамика клинических проявлений заболевания коррелирует с нормализацией иммунологических показателей, отражающих активность СКВ, а именно с гипергаммаглобулинемией, титрами анти-дсДНК антител, анти-Sm антител, антирибосомальных антител и антител к кардиолипину, увеличением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [125–127]. Известно, что высокие уровень анти-дсДНК антител и снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента ассоциируется с активностью СКВ и риском развития обострений [128]. Продемонстрирована связь между эффективностью терапии БЛМ, включая снижение частоты обострений и потребности в ГК, улучшением показателей качества жизни и высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (⩾10), выраженностью гипокомплементемии и/или увеличением уровня анти-дсДНК антител [67, 127]. Эти данные имеют большое значение для корректной оценки показаний для назначения БЛМ.

Комбинированная терапия белимумабом и ритуксимабом

Новое перспективное направление фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) связано с последовательным применением РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно и получило название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия» [129–131] (табл. 6). Напомним, что РТМ, представляющий собой химерные (мышь/человек) мАТ к CD20 антигену В-клеток,

Таблица 6. *Сравнительная характеристика ритуксимаба и белимумаба (по L.M. Wise и W. Stohl в собственной модификации) [3, 4, 129]*

Показатели	Ритуксимаб	Белимумаб
Общая характеристика		
Тип мАТ	Химерные (мышь/человек) IgG1 мАТ	Человеческие IgG1 мАТ
Продолжительность полужизни	Около 3 недель	Около 14 дней
Схема лечения	Индукционная терапия: по 1000 мг (в/в) с промежутком в 14 дней. Поддерживающая терапия: по 1000 мг (или 500 мг) с промежутком 14 дней каждые 6 месяцев.	10 мг/кг (в/в), первые 3 инфузии – с интервалом 2 недели, последующие – с интервалом 4 недели.
Инфузионные реакции	Часто (требуется премедикация ГК)	Редко
Вакцинация (пневмококк, столбняк, грипп, SARS-CoV-2)	Снижает эффективность вакцинации	Не влияет на эффективность вакцинации
Механизмы действия		
Деплеция В-клеток	Чувствительность к деплеции РТМ колеблется в широких пределах	Чувствительность к БЛМ не зависит от сопутствующих факторов
Мишени	Мембранный CD20: (ранние и зрелые В-клетки, но не стволовые и плазматические клетки)	Растворимый BAFF: клетки, экспрессирующие BAFF-рецепторы
В регуляторные клетки	Возможная деплеция, ведущая к обострению аутоиммунного процесса	Отсутствие влияния
Плазматические клетки	Отсутствие деплеции; продолжающийся синтез аутоантител	Возможная деплеция
Другие механизмы	Преимущественно В-клеточные	В-клеточные и не зависящие от В-клеток
Эффективность при ИВРЗ		
СКВ	+ (по данным открытых исследований и регистров)	+ (по данным РПКИ)
– основные РКИ	EXPLORER, LUNAR: не эффективен	BLISS-52, BLISS-75: эффективен
– особенности РПКИ	Не фиксированная доза ГК	Фиксированная доза ГК
– клиническая практика	Эффективен	Эффективен
– курение	Не влияет на эффективность терапии	Снижает эффективность терапии
– фенотип	АНФ-позитивный, агрессивный, рефрактерный	АНФ-позитивный, умеренно активный
РА	+	–
СШ	+	+
Другие СЗСТ (АНЦА-СВ, ССД, ИВМ)	+	Нет данных

Примечание: *мАТ – моноклональные антитела; ГК – глюкокортикоиды; SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome related CoronaVirus 2; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимумаб; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; АНФ – антинуклеарный фактор; РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шёгрена; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ССД – системная склеродермия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии*

и его российский биоаналог ацеллбия вызывают деплеции субпопуляций В-клеток, экспрессирующих CD20 [3–5].

Эффективность комбинированной терапии БЛМ и РТМ теоретически хорошо обоснована и базируется на частично перекрывающих и синергичных механизмах действия этих препаратов [129, 130]. Об этом свидетельствуют следующие факты. При СКВ на фоне БЛМ наблюдается снижение количества не только $CD20^+$-В-клеток (что характерно для РТМ), но и $CD20^-$-плазмобластов, то есть БЛМ обладает более широким спектром анти-В-клеточной активности, чем РТМ [129]. БЛМ индуцирует мобилизацию В-клеток памяти из тканей, что, возможно, увеличивает их «чувствительность» деплеции, индуцируемой РТМ. В то же время высокая концентрация BAFF в тканях может способствовать резистентности В-клеток к деплеции РТМ за счет подавления их «чувствительности» к апоптозу [132]. По данным экспериментальных исследований, комбинированная терапия анти-CD20 и анти-BAFF антителами приводит к более выраженной деплеции В-клеток в селезенке и лимфатических узлах мышей, чем при введении только анти-CD20 антител [133, 134]. Обсуждается значение увеличения концентрации BAFF в сыворотке после деплеции В-клеток РТМ [135, 136]. Предполагается, что это может приводить к генерации «патогенной» (аутореактивной) субпопуляции В-клеток, секретирующих аутоантитела [130]. Примечательно, что умеренное увеличение концентрации BAFF наблюдается на фоне лечения метотрексатом, АЗА и ММФ, в то время как при лечении ГХ и ГК (особенно в высоких дозах) отмечено снижение концентрации BAFF [19]. По данным W. Huang и соавт. [137], один из механизмов действия БЛМ (не изученный для РТМ) связан с индукцией негативной селекции аутореактивных В-клеток.

В контексте изучения механизмов эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ большой интерес представляют данные, касающиеся влияния терапии на репертуар аутоантител у пациентов СКВ. Было установлено, что в отличие от монотерапии РТМ, комбинированная терапия БЛМ и РТМ ассоциируется с более выраженным снижением содержания анти-C1q антител, высокоавидных анти-дсДНК антител [138]. Кроме того, комбинированная терапия БЛМ и РТМ снижает концентрацию анти-Sm антител (на 35%), антител к рибонуклеопротеину (РНП) 70

(на 48%), антител к U1 РНП (на 58%) [139]. Следует напомнить, что «волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе за счет активации системы комплемента, образования комплемент-активирующих иммунных комплексов (ИК), прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток и формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs, neutrophil extracellular traps) [140]. При этом участие анти-дсДНК антител [141] и особенно анти-C1q антител [142, 143], активирующих систему комплемента по классическому и лектиновому пути, в образовании «патогенных» ИК, является строго доказанным. Снижение уровня аутоантител ассоциируется с клинической эффективностью терапии СКВ, том числе РТМ [144–147]. Эти антитела синтезируются 2 субпопуляциями клеток: короткоживущими пролиферирующими плазмабластами (ПБ) и длительно живущими ПК [148]. Генерация аутореактивных ПБ из активированных наивных В-клеток или В-клеток памяти ассоциируется с увеличением концентрации анти-дсДНК антител и анти-C1q антител и обострением заболевания. Синтез аутоантител аутореактивными ПК резистентен к иммуносупрессивной терапии [148, 149]. Как уже отмечалось, терапия БЛМ приводит к снижению числа наивных и переходных В-клеток, не влияет на «переключенные» В-клетки памяти, в то время как число ПК снижается только к концу второго года терапии БЛМ [113]. В свою очередь РТМ не оказывает влияния на переключенные В-клетки памяти (несмотря на экспрессию CD20) и CD20-ПК, хотя элиминирует их предшественников – $CD27^{br}CD38^{br}$ ПБ/ПК [150].

В серии исследований изучалась эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ при СКВ [139, 151–161]. По данным РКИ (фаза IIa) SYNBIOSE (The Synergetic B cell Immunomodulation in SLE) [154, 155], в котором приняли участие 15 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ на фоне комбинированной терапии РТМ (по 1000 мг с промежутком в 14 дней) и БЛМ (10 мг/кг, на 4-й, 6-й, 8-й неделях, а затем каждые 4 недели), отмечена положительная динамика серологических показателей, экспрессии NET, коррелирующая со снижением активности заболевания. У 10 (67%) пациентов через 2 года имела место низкая активность СКВ, 8 (53%) пациентов продолжали лечение БЛМ (в комбинации с ГК <7,5 мг/день). Отсутствие эффекта (персистирование активности ВН и периодически возникающие обострения) имело место у 5 (33%) пациентов. В целом эффективность в отношении поражения почек отмечена у 9 (75%) из 12 пациентов с ВН. У всех пациентов отмечено снижение концентрации анти-дсДНК антител, анти-C1q антител и антител к экстрагированному ядерному антигену (обычно резистентны к иммуносупрессивной терапии), ранняя репопуляция В-клеток памяти и ПК, но не «переходных» и «наивных» В-клеток. Преобладание В-клеток с характеристиками поздней стадии дифференцировки позволяет предположить, что они образуются из В-клеток лимфоидных тканей, а не из костномозговых клеток-предшественников. У 97% пациентов отмечено снижение уровня $CD20^{+}$-В-клеток начиная с 24-й и по 104-ю неделю. Отсутствие эффекта терапии ассоциировалась с менее выраженной деплецией CD20+ В-клеток и ранней репопуляцией В-клеток с «двойной негативностью» (ВДН-клетки). Ранее связь между неполной деплецией $CD20^{+}$-В-клеток и недостаточной эффективностью РТМ было отмечено при субанализе исследования LUNAR [162], а эффективность терапии БЛМ ассоциируется с длительной деплецией $CD20^{+}$-В-клеток и «наивных» В-клеток. Следует также иметь в виду, что при СКВ ВДН-клетки являются основной субпопуляцией антитело-секретирующих клеток, увеличение уровня которых ассоциируется с активностью ВН [163, 164]. Эти данные свидетельствуют о том, что динамика ВДН-клетки может быть биомаркером эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ у пациентов с ВН. Тяжелых НЛР не отмечено, однако у 3 пациентов развилась гипогаммаглобулинемия (IgG <4 г/Л), что потребовало назначения внутривенного иммуноглобулина.

В исследование фазы II CALIBRATE (The Combination of Antibodies in Lupus Nephritis; Belimumab and Rituximab Assesment of Tolerance and Efficacy) [158] были включены 43 пациента с рефрактерным ВН. После индукционной терапии РТМ (1000 мг) в комбинации с ЦФ и метилпреднизолоном (100 мг) пациенты были рандомизированы на 2 группы: БЛМ (10 мг/кг по стандартной схеме) и ЦФ. Через 48 недель статистически значимых различий в эффективности терапии (частичный или полный «почечный» ответ) в сравниваемых группах (52% против 41%; p=0,452) не выявлено. Деплеция В-клеток имела место в обеих группах, но процентное содержание В-клеток и переходных аутореактивных В-клеток у пациентов, получавших БЛМ, было ниже, чем в контроле (p=0,0012 и p=0,0349 соответственно). Все это вместе взятое позволяет предположить, что лечение БЛМ приводит к нарушению созревания «переходных» В-клеток в «наивные» В-клетки и тем самым стимулирует негативную селекцию аутореактивных В-клеток, что соответствует данным других авторов [137].

Недавно были представлены предварительные результаты РПКИ BEAT-LUPUS (Belimumab after B cell depletion in SLE), продолжительность которого составила 52 недели [157, 165]. Согласно протоколу исследования, 52 пациента с активной СКВ получили 2 инфузии РТМ, а затем были рандомизированы на две группы: БЛМ (n=26) или ПЛ (n=26), которые были назначены через 4–8 недель после первой инфузии РТМ. В качестве первичной конечной точки оценивалась динамика уровня анти-дсДНК антител, а в качестве вторичной конечной точки – активность заболевания и частота НЛР. Через 52 недели у пациентов, вошедших в группу БЛМ, отмечено значительное снижение уровня IgG анти-дсДНК антител (p<0,01), деплеции $CD19^{+}$-В-клеток (p=0,001) в отсутствие снижения концентрации IgG. Лечение БЛМ ассоциировалось со снижением риска тяжелых обострений (BILAG A) (ОР=0,27; 95% ДИ: 0,07–0,97; p=0,03). Различий в кумулятивной дозе ГК, частоте НЛР и прерывания лечения в сравниваемых группах не отмечено.

В настоящее время проводится РКИ BLISS-BELIEVE [166] (длительность – 104 недели), в которое планируется включить 200 пациентов с СКВ. Пациенты будут рандомизированы на три группы (2:1): БЛМ 200 мг п/к в комбинации с ПЛ (через 4–6 нед.); БЛМ 200 мг п/к в комбинации с РТМ 1000 мг на 4-й и 6-й неделях; БЛМ в комбинации со стандартной терапией. Первичной конечной точкой исследования будут число пациентов со значением индекса SKEDAI-2K ⩽2, отсутствие необходимости в приеме иммуносупрессивных препаратов и ГК, вторичной конечной точкой – число пациентов, достигших клинической ремиссии (SLEDAI-2K=0).

Нами получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ у больных активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 – РТМ и БЛМ [159–161]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК антител и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента: в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ (p<0,05) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес. выявлялось снижение концентрации IgG (p<0,02) и IgM (p<0,03), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и комбинированная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективны, обеспечивают возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствуют снижению риска развития необратимых органных повреждений.

Применение БЛМ при других иммуновоспалительных заболеваниях

Накапливаются предварительные данные, касающиеся эффективности БЛМ в виде монотерапии или в комбинации с РТМ при синдроме Шёгрена [167–171], системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [172, 173], миастении [174], ревматоидном артрите (РА) [175], иммунной тромбоцитопении [176], криоглобулинемических васкулитах [177], антифосфолипидном синдроме [178, 179] и др. (табл. 7).

В нашем исследовании была использована комбинированная терапия РТМ и БЛМ у пациентки с АНЦА-СВ, характеризующимся тяжелым гранулематозным поражением легких, несмотря на терапию ЦФ (суммарно – 6,2 г) и РТМ (2,6 г) [182]. Терапия БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 неделю, затем – 800 мг в месяц) была назначена через 12 мес. после введения РТМ и привела к существенному уменьшению очагов в легочной паренхиме по данным мультиспиральной КТ.

Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) [101] и Ассоциации ревматологов России [183], назначение БЛМ показано пациентам с СКВ с недостаточным эффектом стандартной терапии (комбинация ГХ и ГК с иммуносупрессантами или без них), а именно сохранением остаточной активности СКВ, не позволяющей снизить дозу ГК, или наличием частых обострений и стойкой активности (уровень доказательности IA). Эксперты APLAR (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) рекомендуют назначать БЛМ пациентам с активной СКВ, рефрактерной к стандартной терапии [184].

Таблица 7. *Характеристика исследований применения белимумаба при системной красной волчанке и других иммуновоспалительных заболеваниях*

Исследование	Заболевание	Характеристика исследования	Результаты или статус
De Vita S. и соавт. [168] (BELISS)	Аутоантитело-позитивный СШ (длительность <6 лет) с увеличением слюнных желез, системными проявлениями и увеличением биомаркеров В-клеточной активации	Лечение: БЛМ Проспективное, открытое исследование эффективности БЛМ, фаза II	Значительное снижение активности, выраженности усталости, сухости слизистых, уровня маркеров активации В-клеток; отсутствие эффекта в отношении сухости в полости рта и глаз
Mariette X. и соавт. [170]	СШ	Лечение: БЛМ в комбинации с РТМ; монотерапия БЛМ; монотерапия РТМ РПКИ, фаза II (n=86), длительность – 68 нед.	В группе БЛМ+РТМ тенденция к снижению индекса ESSDAI, полная деплеция В-клеток в биоптатах СЖ; эффекта в отношении сухости рта и индекса ESSPRI не отмечено
Jayne D. и соавт. [172] (BREVAS)	АНЦА-СВ	Комбинированная терапия БЛМ и РТМ. РКИ (n=105)	Лечение БЛМ (в комбинации с АЗА и ГК) не снижало риска развития обострения по сравнению с терапией АЗА и ГК
McClure M. и соавт. [173] (COMBIVAS)	АНЦА-СВ (анти-ПР3 антитела)	Комбинированная терапия БЛМ и РТМ. РПКИ (n=30) Конечные точки: время до исчезновения анти-ПР3, динамика В-клеток	РПКИ продолжается
Stohl W. и соавт. [174]	РА (фаза II)	Лечение: БЛМ (1 мг/кг, 4 мг/кг, 10 мн/кг)	Ответ по ACR20 (1 мг/кг (p=0,010)) Снижение DAS28 (10 мг/кг)
Hewett K. и соавт. [175]	Мистения гравис	Лечение: БЛМ РКИ	Отсутствие эффекта (количественный индекс МГ, композитный индекс жизненной активности
Mahévas M. и соавт. [176]	Иммунная тромбоцитопения	Лечение: РТМ+БЛМ РКИ, фаза II (n=15); длительность – 52 нед.	Общая эффективность 80%; полный ответ – 66,7%
Saadoun D. и соавт. [177]	Рефрактерный криоглобулинемический васкулит	Лечение: БЛМ+РТМ Пилотное (n=4)	Улучшение у всех пациентов
Barrett C. и соавт. [180]	Первичная мембранозная нефропатия	Лечение: БЛМ Открытое проспективное (n=14)	Снижение протеинурии и уровня анти-PLA2R антител
Banham G.D. и соавт. [181]	Трансплантация почки	Лечение: БЛМ РПКИ, фаза II (n=28)	Отсутствие снижения количества В-клеток (конечная точка) Отсутствие риска инфекционных осложнений

Примечание: *СШ – синдром Шёгрена; БЛМ – белимумаб; РТМ – ритуксимаб; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ESSDAI – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; СЖ – слюнная железа; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; АЗА – азатиоприн; ГК – глюкокортикоиды; ESSPRI – EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; ПР3 – протеиназа 3; РА – ревматоидный артрит; ACR20 – 20%-е улучшение, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28 – Disease Activity Score 28; МГ – миастения гравис; PLA2R – Phospholipase A2 Receptor*

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику БЛМ, несомненно, относится к числу наиболее крупных достижений ревматологии начала XXI века. Эффективность и безопасность БЛМ при СКВ у взрослых и детей, включая ВН, возможность комбинированной терапии с РТМ, стероид-сберегающее действие препарата, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов свидетельствуют о необходимости более широкого его применения в клинической практике.

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 / REFERENCES

1. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
2. Atisha-Fregoso Y, Toz B, Diamond B. Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e149095. doi: 10.1172/JCI149095
3. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
4. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012: 119-152. [Nasonov EL (ed.). Anti-B-cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012: 119-152 (In Russ.)].
5. Dörner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy – new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(11):645-657. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
7. Hamilton JA, Hsu HC, Mountz JD. Autoreactive B cells in SLE, villains or innocent bystanders? *Immunol Rev.* 2019;292(1):120-138. doi: 10.1111/imr.12815
8. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
9. 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
10. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
11. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
12. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
13. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:39-49. doi: 10.2147/PGPM.S205079
14. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
15. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
16. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН, Соловьев СК. Белимумаб: Прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(5):13-19. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Solovyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):13-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
17. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021 Jul 8:9612033211028653. doi: 10.1177/09612033211028653
18. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
19. Möckel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in systemic lupus erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102736. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102736
20. Eslami M, Schneider P. Function, occurrence and inhibition of different forms of BAFF. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:75-80. doi: 10.1016/j.coi.2021.06.009
21. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):545-552. [Suponitskya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
22. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med.* 1999;190(11):1697-1710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
23. Gross JA, Johnston J, Mudri S, Enselman R, Dillon SR, Madden K, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature.* 2000;404(6781):995-999. doi: 10.1038/35010115
24. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1313-1319. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S
25. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475-3486. doi: 10.1002/art.11354
26. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, Hilbert DM, Nemazee D, Stohl W. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood

leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R6. doi: 10.1186/ar1855
27. Ju S, Zhang D, Wang Y, Ni H, Kong X, Zhong R. Correlation of the expression levels of BLyS and its receptors mRNA in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2006;39(12):1131-1137. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.010
28. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2453-2459. doi: 10.1002/art.23678
29. Chu VT, Enghard P, Schürer S, Steinhauser G, Rudolph B, Riemekasten G, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2083-2093. doi: 10.1002/art.24628
30. Zhao LD, Li Y, Smith MF Jr, Wang JS, Zhang W, Tang FL, et al. Expressions of BAFF/BAFF receptors and their correlation with disease activity in Chinese SLE patients. *Lupus.* 2010;19(13):1534-1549. doi: 10.1177/0961203310375268
31. McCarthy EM, Lee RZ, Ní Gabhann J, Smith S, Cunnane G, Doran MF, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1279-1284. doi: 10.1093/rheumatology/ket120
32. Roth DA, Thompson A, Tang Y, Hammer AE, Molta CT, Gordon D. Elevated BLyS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus.* 2016r;25(4):346-354. doi: 10.1177/0961203315604909
33. Howe HS, Thong BYH, Kong KO, Chng HH, Lian TY, Chia FL, et al. Associations of B cell-activating factor (BAFF) and anti-BAFF autoantibodies with disease activity in multi-ethnic Asian systemic lupus erythematosus patients in Singapore. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(3):298-303. doi: 10.1111/cei.12975
34. Friebus-Kardash J, Branco L, Ribi C, Chizzolini C, Huynh-Do U, Dubler D, et al. Immune complexes containing serum B-cell activating factor and immunoglobulin G correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):54-64. doi: 10.1093/ndt/gfx220
35. Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Hoi AY, Harris J, Mackay F, et al. Analysis of serum B cell-activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF) and its soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(4):e01047. doi: 10.1002/cti2.1047
36. Wilkinson C, Henderson RB, Jones-Leone AR, Flint SM, Lennon M, Levy RA, et al. The role of baseline BLyS levels and type 1 interferon-inducible gene signature status in determining belimumab response in systemic lupus erythematosus: A post hoc meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):102. doi: 10.1186/s13075-020-02177-0
37. Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ, Черкасова МВ, Новиков АА, Александрова ЕН, и др. Клиническое значение концентраций лигандов BAFF и APRIL при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):145-154. [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, Cherkasova MV, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):145-154 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-145-154
38. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Association of serum B cell activating factor from the tumour necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(9):873-884. doi: 10.1177/0961203313496302
39. Marín-Rosales M, Cruz A, Salazar-Camarena DC, Santillán-López E, Espinoza-García N, Muñoz-Valle JF, et al. High BAFF expression associated with active disease in systemic lupus erythematosus and relationship with rs9514828C>T polymorphism in TNFSF13B gene. *Clin Exp Med.* 2019;19(2):183-190. doi: 10.1007/s10238-019-00549-8
40. Kang S, Fedoriw Y, Brenneman EK, Truong YK, Kikly K, Vilen BJ. BAFF induces tertiary lymphoid structures and positions T cells within the glomeruli during lupus nephritis. *J Immunol.* 2017;198(7):2602-2611. doi: 10.4049/jimmunol.1600281
41. Suso JP, Posso-Osorio I, Jiménez CA, Naranjo-Escobar J, Ospina FE, Sánchez A, et al. Profile of BAFF and its receptors' expression in lupus nephritis is associated with pathological classes. *Lupus.* 2018;27(5):708-715. doi: 10.1177/0961203317739132
42. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528
43. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, Toh BH. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis. *Autoimmunity.* 2017;50(1):52-56. doi: 10.1080/08916934.2017.1280669
44. Spinelli FR, Barbati C, Cecarelli F, Morello F, Colasanti T, Vomero M, et al. B lymphocyte stimulator modulates number and function of endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):245. doi: 10.1186/s13075-019-2015-7
45. Saidoune F, Even G, Lamri Y, Chezel J, Gaston AT, Escoubet B, et al. Effects of BAFF neutralization on atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):255-264. doi: 10.1002/art.41485
46. Theodorou E, Nezos A, Antypa E, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tektonidou M, et al. B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis. *J Autoimmun.* 2018;92:87-92. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.002
47. Depascale R, Gatto M, Zen M, Saccon F, Larosa M, Zanatta E, et al. Belimumab: A step forward in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(5):563-573. doi: 10.1080/14712598.2021.1895744
48. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2020 Dec 26. doi: 10.1111/all.14704
49. Lamb YN. Belimumab in systemic lupus erythematosus: A profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2021;37:1-12. doi: 10.1007/s40267-020-00788-w
50. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(5):1134-1140. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.02.022
51. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD010668. doi: 10.1002/14651858.CD010668.pub2
52. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of pediatric systemic lupus erythematosus: Focus on belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193
53. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: Results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheum-dis-2020-217101
54. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049
55. Ahmed HM, Abohamad S, Elfishawi M, Hegazy MT, Vijaykumar K. Subcutaneous formulation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus: A critical review with focus on safety and satisfaction. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:2475-2479. doi: 10.2147/PPA.S147163
56. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(10):925-938. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592

57. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al.; Belimumab Study Group. 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
58. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, 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
59. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. 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):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
60. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, 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):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
61. Yamada M, Akita M, Nakagawa T, Takahashi N, Endo A, Yoshida P. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of belimumab in Japanese patients with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus. *J Drug Assess.* 2013;2(1):40-48. doi: 10.3109/21556660.2013.792823
62. Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):355-363. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211631
63. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, et al.; At the time of the study. EMBRACE: Phase 3/4, randomized, 52-week study of belimumab efficacy and safety in patients of black African ancestry with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun 23. doi: 10.1002/art.41900
64. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Cheng-Chung Wei J, Tegzova D, Stohl W, Acayaba de Toledo R, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol.* 2021:e122-e130. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30355-6
65. van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, et al. Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: Pooled analyses from the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2184-2192. doi: 10.1002/art.39682
66. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
67. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343-1349. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
68. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: Data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2143-2153. doi: 10.1002/art.37995
69. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1143-1151. doi: 10.1002/art.24698
70. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202865
71. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al.; LBSL02/99 Study Group. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(2):300-309. doi: 10.3899/jrheum.121368
72. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al.; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.
73. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: A continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(6):868-877. doi: 10.1002/art.40439
74. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1125-1134. doi: 10.1002/art.40861
75. Tanaka Y, Bae SC, Bass D, Curtis P, Chu M, DeRose K, et al. Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea. *RMD Open.* 2021;7(2):e001629. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001629
76. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus.* 2016;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119
77. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A phase III study extension. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279
78. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Kelton KA, Asukai Y, Ramachandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):372-379. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
79. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Dever JJ, Zakerifar M, Asukai Y, et al. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: A post hoc longitudinal study. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000412. doi: 10.1136/lupus-2020-000412
80. Bangert E, Wakani L, Merchant M, Strand V, Touma Z. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: Review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;10:1-7. doi: 10.2147/PROM.S134326
81. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: A post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000031. doi: 10.1136/lupus-2014-000031
82. Scheinberg M, Golmia R. Real life experience on the effect of Belimumab in patients with active systemic lupus. *Springer Plus.* 2014;3:758. doi: 10.1186/2193-1801-3-758
83. Scheinberg MA, Golmia AP, Golmia RP, de Souza Molotievschi RN, Dos Santos Cortada AP. Lupus low disease activity (SLE) in patients treated with belimumab: A single-center real-life experience (2016–2019). *Clin Rheumatol.* 2021;40(3):923-927. doi: 10.1007/s10067-020-05315-w

84. Andreoli L, Reggia R, Pea L, Frassi M, Zanola A, Cartella S, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):651-653.
85. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, Li X, Eichenfield AH, Bermudez LM, et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2288-2295. doi: 10.3899/jrheum.150470
86. Sthoeger Z, Lorber M, Tal Y, Toubi E, Amital H, Kivity S, et al. Anti-BLyS treatment of 36 israeli systemic lupus erythematosus patients. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(1):44-48.
87. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):115-123. doi: 10.1002/acr.22971
88. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, Ramsköld D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):343-351. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005
89. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, et al. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):467-474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.014
90. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
91. Anjo C, Mascaró JM Jr, Espinosa G, Cervera R. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(6):469-473. doi: 10.1080/03009742.2019.1603324
92. Gatto M, Saccon F, Zen M, Regola F, Fredi M, Andreoli L, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(8):1314-1324. doi: 10.1002/art.41253
93. Cortés J, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Coronell CG, Díaz-Cerezo S. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) in Spain: Health resource utilization and labour absenteeism. *Value Health*. 2014;17:A534. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1703
94. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSErve study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118
95. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: Results from the OBSErve Germany Study. *Rheumatol Ther*. 2016;3:271-290. doi: 10.1007/s40744-016-0047-x
96. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: Results from the OBSErve Canada Study. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):865-873. doi: 10.1007/s00296-017-3682-9
97. von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, Villiger R, Villiger PM, Vallelian F, et al. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: A retrospective analysis of results from the OBSErve study in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20022.
98. Babini A, Garcia MA, Barreira JC, Pons-Estel B, Iglesias M, Streger G. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings: Results in Argentina. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10):1-4550.
99. Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: Pooled analysis of multi-country data from the OBSErve studies. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):949-965. doi: 10.1007/s40744-020-00243-2
100. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
101. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
102. 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 Rheumatol*. 2016;68(6):1432-1441. doi: 10.1002/art.39594
103. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
104. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall'Era M, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010
105. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
106. Furie R, Rovin B, Houssiau F, Contreras G, Malvar A, Saxena A, et al. Effects of belimumab on renal outcomes, overall SLE control and biomarkers: Findings from a phase 3, randomized, placebo-controlled 104-week study in patients with active lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: https://acrabstracts.org/abstract/effects-of-belimumab-on-renal-outcomes-overall-sle-control-and-biomarkers-findings-from-a-phase-3-randomized-placebo-controlled-104-week-study-in-patients-with-active-lupus-nephritis (Accessed: 8th April 2021).
107. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: Case series and literature review. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):54. doi: 10.1186/s12882-018-0847-z
108. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1305-1313. doi: 10.1002/art.39026
109. Hassan SU, Md Yusof MY, Emery P, Dass S, Vital EM. Biologic sequencing in systemic lupus erythematosus: After secondary non-response to rituximab, switching to humanised anti-CD20 agent is more effective than belimumab. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:498. doi: 10.3389/fmed.2020.00498
110. Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1133-1144. doi: 10.1080/14740338.2019.1685978
111. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al.; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: Pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(2):144-154. doi: 10.1177/0961203312469259
112. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, et al.; BLISS-76 Study Group. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1632-1640. doi: 10.3899/jrheum.111587

113. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-210. doi: 10.1002/art.27189
114. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al.; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-2337. doi: 10.1002/art.34400
115. Ramsköld D, Parodis I, Lakshmikanth T, Sippl N, Khademi M, Chen Y, et al. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE. *EBioMedicine*. 2019;40:517-527. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.035
116. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, Bruns A, Burmester GR, Radbruch A, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1332-1342. doi: 10.1002/art.10949
117. Parodis I, Åkerström E, Sjöwall C, Sohrabian A, Jönsen A, Gomez A, et al. Autoantibody and cytokine profiles during treatment with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3463. doi: 10.3390/ijms21103463
118. Amend A, Wickli N, Schäfer AL, Sprenger DTL, Manz RA, Voll RE, et al. Dual role of interleukin-10 in murine NZB/W F1 lupus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1347. doi: 10.3390/ijms22031347
119. Facciotti F, Larghi P, Bosotti R, Vasco C, Gagliani N, Cordiglieri C, et al. Evidence for a pathogenic role of extrafollicular, IL-10-producing CCR6+B helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(13):7305-7316. doi: 10.1073/pnas.1917834117
120. Arkatkar T, Du SW, Jacobs HM, Dam EM, Hou B, Buckner JH, et al. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2017;214(11):3207-3217. doi: 10.1084/jem.20170580
121. Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1793. doi: 10.3389/fimmu.2018.01793
122. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: Новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
123. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
124. Sjöstrand M, Johansson A, Aqrawi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol*. 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
125. Regola F, Piantoni S, Lowin T, Archetti S, Reggia R, Kumar R, et al. Association between changes in BLyS levels and the composition of B and T cell compartments in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with belimumab. *Front Pharmacol*. 2019;10:433. doi: 10.3389/fphar.2019.00433
126. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1256-1264. doi: 10.1002/art.40511
127. Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, et al. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: Post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000459. doi: 10.1136/lupus-2020-000459
128. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2476-2480. doi: 10.3899/jrheum.090019
129. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
130. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: Danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(6):367-372. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
131. Bela MM, Espinosa G, Cervera R. Next stop in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: B-cell targeted combined therapy. *Lupus*. 2021;30(1):134-140. doi: 10.1177/0961203320965707
132. Saito Y, Miyagawa Y, Onda K, Nakajima H, Sato B, Horiuchi Y, et al. B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells. *Immunology*. 2008;125(4):570-590. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02872.x
133. Bekar KW, Owen T, Dunn R, Ichikawa T, Wang W, Wang R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2443-2457. doi: 10.1002/art.27515
134. Lin W, Seshasayee D, Lee WP, Caplazi P, McVay S, Suto E, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):215-224. doi: 10.1002/art.38907
135. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-2679. doi: 10.1002/art.38074
136. Kawabata D, Venkatesh J, Ramanujam M, Davidson A, Grimaldi CM, Diamond B. Enhanced selection of high affinity DNA-reactive B cells following cyclophosphamide treatment in mice. *PLoS One*. 2010;5(1):e8418. doi: 10.1371/journal.pone.0008418
137. Huang W, Quach TD, Dascalu C, Liu Z, Leung T, Byrne-Steele M, et al, Belimumab promotes negative selection of activated autoreactive B cells in systemic lupus erythematosus patients. *JCI Insight*. 2018;3(17):e122525. doi: 10.1172/jci.insight.122525
138. van Dam LS, Osmani Z, Kamerling SWA, Kraaij T, Bakker JA, Scherer HU, et al. A reverse translational study on the effect of rituximab, rituximab plus belimumab, or bortezomib on the humoral autoimmune response in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2734-2745. doi: 10.1093/rheumatology/kez623
139. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, Teng YK. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2122-2124. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
140. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
141. Manson JJ, Isenberg DA. The origin and pathogenic consequences of anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2006;2(3):377-385. doi: 10.1586/1744666X.2.3.377
142. Matrat A, Veysseyre-Balter C, Trolliet P, Villar E, Dijoud F, Bienvenu J, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: Predictive value for renal flares. *Lupus*. 2011;20(1):28-34. doi: 10.1177/0961203310379871
143. Thanei S, Vanhecke D, Trendelenburg M. Anti-C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients activate the complement system via both the classical and lectin pathways. *Clin Immunol*. 2015;160(2):180-187. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.014
144. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse

following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
145. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T; LJP 394 Investigator Consortium. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1129-1137. doi: 10.1002/art.20980
146. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: Relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):723-732. doi: 10.1002/art.21650
147. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H, Daha MR, van der Voort EA, Kater L, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(4):595-601. doi: 10.1016/0272-6386(95)
148. Tipton CM, Hom JR, Fucile CF, Rosenberg AF, Sanz I. Understanding B-cell activation and autoantibody repertoire selection in systemic lupus erythematosus: A B-cell immunomics approach. *Immunol Rev*. 2018;284(1):120-131. doi: 10.1111/imr.12660
149. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):2011-2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203455
150. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3038-3047. doi: 10.1002/art.30466
151. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, Chizzolini C. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):235-236. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
152. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):355-356.
153. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, Schioppo T, Larghi P, Geginat J, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):643-647.
154. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, 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
155. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, Kamerling SWA, van Daele PLA, Bredewold OW, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun 27:gfaa117. doi: 10.1093/ndt/gfaa117
156. Petricca L, Gigante MR, Paglionico A, Costanzi S, Vischini G, Di Mario C, et al. Rituximab followed by belimumab controls severe lupus nephritis and bullous pemphigoid in systemic lupus erythematosus refractory to several combination therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:553075. doi: 10.3389/fmed.2020.553075
157. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos Ribeiro L, Muller P, Chowdhury K, et al. Belimumab after rituximab significantly reduced IgG anti-dsDNA antibody levels and prolonged time to severe flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:74. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.553
158. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):121-131. doi: 10.1002/art.41466
159. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-309. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Aseeva EA, Nasonov EL. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-309 (In Russ.)].
160. 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):302-309. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. Efficiency of genetically engineered biological therapy and features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-309 (In Russ.)].
161. Mesnyankina A, Solovyev S, Aseeva E, Nikishina N. A rituximab and belimumab combination therapy in SLE patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1491. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular
162. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
163. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T, Gregoretti I, et al. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755-765. doi: 10.1038/ni.3175
164. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2018;49(4):725-739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015
165. Jones A, Muller P, Dore CJ, Ikeji F, Caverly E, Chowdhury K, et al. Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: A prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032569. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032569
166. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, Furie RA, van Vollenhoven RF, Gordon D, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025687. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687
167. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: Results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-531. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991
168. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: The BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2249-2256. doi: 10.1093/rheumatology/kev257
169. Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, Gandolfo S, Fabris M, De Vita S. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: Follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):311-314.
170. Mariette X, Baldini C, Barone F, Bootsma H, Clark K, et al. Safety and efficacy of subcutaneous belimumab and intravenous rituximab combination in patients with primary Sjögren's syndrome: A phase 2, randomised, placebo-controlled 68-week study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):78.
171. Álvarez-Rivas N, Sang-Park H, Díaz Del Campo P, Fernández-Castro M, Corominas H, Andreu JL, et al. Efficacy of belimumab in primary Sjögren's syndrome: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(3):170-174. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.003

172. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, et al.; BREVAS Study Collaborators. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):952-963. doi: 10.1002/art.40802
173. McClure M, Gopaluni S, Wason J, Rosen AN, Henderson R, Salama A, et al. A randomised, double-blind, controlled, mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): Study protocol. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 2). doi: 10.1093/rheumatology/kez063.046
174. Stohl W, Merrill JT, McKay JD, Lisse JR, Zhong ZJ, Freimuth WW, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *J Rheumatol*. 2013;40(5):579-589. doi: 10.3899/jrheum.120886
175. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al.; BEL115123 Study Group. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2018;90(16):e1425-e1434. doi: 10.1212/WNL.0000000000005323
176. Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: Results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica*. 2020 Aug 13. doi: 10.3324/haematol.2020.259481
177. Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *J Autoimmun*. 2021;116:102577. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102577
178. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017;26(10):1123-1124. doi: 10.1177/0961203316682102
179. Klemm P, Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102594. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102594
180. Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, Tarzi RM, Henderson RB, Cai G, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(4):599-606. doi: 10.1093/ndt/gfz086
181. Banham GD, Flint SM, Torpey N, Lyons PA, Shanahan DN, Gibson A, et al. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10140):2619-2630. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30984-X
182. Бекетова ТВ, Волков МЮ, Никонорова НО, Новоселова ТМ. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):104-109. [Beketova TV, Volkov MYu, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):104-109 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-104-109
183. Насонов ЕЛ (ред.). Системная красная волчанка. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2019:113-114. [Nasonov EL (ed.). Systemic lupus erythematosus. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 113-114 (In Russ.)].
184. Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, Chen DY, Sheng Chen S, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2021. doi: 10.1016/S2665-c99913(21)00009-6

Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Попкова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5793-4689*
Лила А.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6068-3080*