



Генно-инженерные биологические препараты в лечении системной красной волчанки

Т.В. Попкова, д.м.н., Т.А. Панафидина, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Валентиновна Попкова, popkovatv@mail.ru

Для цитирования: Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Генно-инженерные биологические препараты в лечении системной красной волчанки. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (32): 22–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-32-22-29

Системная красная волчанка (СКВ) – гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений и иммунологических нарушений. В соответствии с концепцией лечения до достижения цели (treat-to-target) ведение пациентов с СКВ предполагает разработку индивидуальных программ, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов, улучшения качества и продолжительности жизни.

Исследования последних лет способствовали лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ. Их результаты послужили теоретическим обоснованием разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ, в первую очередь с применением генно-инженерных биологических препаратов.

В статье рассматриваются моноклональные антитела, используемые для лечения СКВ, – ритуксимаб, белимумаб и анифролумаб, показания и противопоказания к их назначению, а также схемы введения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, моноклональные антитела, генно-инженерные биологические препараты, В-клетки, интерферон I типа, ритуксимаб, белимумаб, анифролумаб

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2].

Для СКВ свойственна гетерогенность клинических проявлений и иммунологических нарушений. Так, у пациентов наблюдаются различные комбинации симптомов, которые могут меняться в периоды болезни и проводимого лечения от легких, с поражением кожи, суставов и слизистых оболочек, до крайне тяжелых, с вовлечением жизненно важных органов, таких как почки, центральная нервная система (ЦНС) и легкие. В начале заболевания поражаются один или два органа.

Для развернутой картины характерна полиорганная симптоматика, многообразии клинических проявлений и вариантов течения. В среднем с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза СКВ проходит два года. Разнообразие клинической картины, непредсказуемость течения, схожесть симптомов с симптомами других болезней позволяют рассматривать СКВ как один из великих имитаторов медицины. Этим обусловлены поздняя диагностика и трудности в лечении заболевания [3, 4].

Многообразие иммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукция широкого спектра аутоантител, наряду с выраженным полиморфизмом клинических проявлений диктует необходимость обсуждения вопроса о нозологической природе заболевания, а именно о том, является ли СКВ одной болезнью или клини-



ческим синдромом. Ответ на этот вопрос важен для разработки подходов к терапии [5].

В соответствии с концепцией лечения до достижения цели (treat-to-target) [6, 7] для пациентов с СКВ необходимо разрабатывать индивидуальные программы [8, 9], направленные на достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания [10, 11] как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза. Данный подход нашел отражение в обновленных рекомендациях по ведению больных СКВ [12–15]. В них подчеркивается целесообразность применения гидроксихлорохина (ГХ) (при отсутствии противопоказаний), минимизация применения глюкокортикоидов (ГК), а также модификация факторов риска развития коморбидных заболеваний [12].

Рациональное применение ГК и иммуносупрессантов в период обострения СКВ позволяет улучшить непосредственный и отдаленный прогноз, однако во многих случаях не препятствует прогрессированию заболевания и развитию угрожающих для жизни осложнений или ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами.

Недостаточный контроль активности СКВ, для поддержания которого необходим длительный прием ГК в средних и высоких дозах и иммуносупрессивных препаратов, наряду с развитием коморбидной патологии приводит к накоплению необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, к снижению качества жизни, инвалидизации, социальной дезадаптации и преждевременной смерти больных [16–21].

В течение 12-месячного периода наблюдения в отношении влияния активности СКВ на риск смерти или поражение органов установлено, что увеличение среднего значения индекса активности заболевания (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) на одну единицу связано с повышенным риском смерти, а также сердечно-сосудистых и почечных повреждений [22].

Важной задачей ревматологии является разработка подходов, приводящих к минимизации дозы или отмене ГК.

В последнее время были проведены исследования, которые способствовали лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ и теоретическому обоснованию разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ, в первую очередь с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7, 23–28].

Показанием к лечению ГИБП являются сохраняющаяся активность СКВ, частые обострения болезни, невозможность снижения доз ГК до минимальных при использовании терапии первой линии – ГХ, ГК с иммуносупрессантами или без них (таблица).

Клиническая гетерогенность СКВ и многообразие патогенетических механизмов определяют целевые мишени для новых препаратов. Речь, в частности, идет о широком спектре молекулярных и клеточных биологических мишеней, участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета. К ним относятся цитокины и интерферон (ИФН) I типа, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транс-

Показания и схемы введения ГИБП при системной красной волчанке*

Показатель	Анифролумаб	Белимумаб	Ритуксимаб
Показания к применению	В отсутствие противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ (активным поражением кожи и слизистых оболочек, с полиартритом, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести, аутоантителами, но без поражения ЦНС и без ВН), частыми обострениями, неэффективностью и/или непереносимостью стандартной терапии, невозможностью снизить дозу ГК ≤ 5 мг/сут	В отсутствие противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ (с активным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести, высоким уровнем анти-дсДНК, гипокомплементемией, ВН третьего и четвертого классов, но без поражения ЦНС), с развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также с высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций	При ВН, поражении ЦНС, гематологических нарушениях (гемолитической анемии, тромбоцитопении) средней или высокой степени тяжести и отсутствии эффекта от одной или двух схем индукционной терапии с применением циклофосфида, микофенолата мофетила и/или при отсутствии эффекта от лечения высокими дозами ГК и иммуносупрессивными препаратами (иммунодепрессантами)
Схема применения	Внутривенно по 300 мг каждые четыре недели	Внутривенно по 10 мг/кг в 0, 14, 28-й дни, далее – один раз в четыре недели или подкожно по 200–400 мг один раз в неделю в область живота или бедра и далее продолжают в амбулаторных условиях в форме раствора для подкожного введения еженедельно	Внутривенно по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза – 2000 мг), далее – по 500–2000 мг один раз в 6–12 месяцев

* Назначение ГИБП рекомендуется рассмотреть в отсутствие противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ при невозможности достигнуть целей терапии при применении ГХ, ГК и иммунодепрессантов (иммуносупрессантов) и/или невозможности снизить дозу ГК ≤ 5 мг/сут (в пересчете на преднизолон).



крипции, модулирующие активность цитокинов и иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы, а также патологическую активацию В-клеток и плазматических клеток [23].

С учетом данных о фундаментальной роли в развитии СКВ патологической активации В-клеток [29] особый интерес представляет разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение В-клеток и плазматических клеток [29–33], например таких, как химерные моноклональные антитела к трансмембранному антигену CD20 – *ритуксимаб* (РТМ) и его российский биоаналог Ацеллбия, которые вызывают деплецию субпопуляций В-клеток, экспрессирующих CD20 [31].

Ритуксимаб официально зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита и васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Несмотря на отрицательные результаты рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований, он с успехом применяется в клинической практике (off label) и включен в рекомендации по лечению пациентов с СКВ. Согласно данным многочисленных клинических исследований и регистров, РТМ эффективен при СКВ, рефрактерной к предшествующей иммуносупрессивной терапии, включая волчаночный нефрит (ВН), гематологические (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и нейropsychические проявления, антифосфолипидный синдром, в том числе катастрофический, синдром активации макрофагов, легочные геморрагии и миокардит [30].

В современных стандартах РТМ рекомендуется применять у пациентов с резистентным течением СКВ, в основном в качестве препарата третьей линии. Однако недавно были получены данные о более высокой эффективности РТМ при раннем назначении по сравнению с назначением после развития рефрактерности к предшествующей иммуносупрессивной терапии [34].

Ритуксимаб назначают по 500 мг/нед в течение четырех недель или по 1000 мг два раза через две недели в комбинации с внутривенным введением ГК, например метилпреднизолона в дозе 250–500 мг, и циклофосфаном в дозе 400–1000 мг (в отдельных случаях).

Важным достижением фармакотерапии СКВ стала разработка *белimumаба* (БЛМ), представляющего собой человеческие моноклональные антитела к фактору активации В-лимфоцитов (В cell-activating factor belonging to the TNF family, BAFF). Он является первым таргетным ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [35–37].

За 20-летний период применения БЛМ при СКВ было проведено большое количество исследований, основные результаты которых суммированы в серии обзоров [36, 38–41] и метаанализах [42, 43]. Сначала была продемонстрирована эффективность БЛМ у взрослых, в том числе с ВН. Так, отмечены положительная динамика показателей качества жизни, стероидсберегающий эффект, а также способность

предотвращать необратимое поражение внутренних органов. Аналогичные результаты были получены в долгосрочных расширенных и пострегистрационных исследованиях. Важно подчеркнуть, что в исследованиях, результаты которых послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения взрослых пациентов с СКВ, принимали участие ревматологические центры Москвы, Санкт-Петербурга и Ярославля. Позднее была подтверждена эффективность БЛМ у пациентов с СКВ детского возраста [44, 45].

В настоящее время разработана подкожная форма БЛМ, не уступающая по эффективности внутривенной форме, но позволяющая улучшить приверженность терапии [46–48].

Лечение БЛМ хорошо переносится. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были легкие инфекционные осложнения, боль в суставах и головная боль, диарея, тошнота. Изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения, очень редко – тяжелые инфекции и депрессия [41, 49–53].

Как и другие моноклональные антитела, БЛМ обладает иммуногенностью. В клинических исследованиях антилекарственные антитела были обнаружены у 0,7% получавших БЛМ внутривенно в дозе 10 мг/кг. Однако связи между обнаружением антилекарственных антител и снижением эффективности или развитием НЛР не отмечено.

В отличие от применения РТМ на фоне лечения БЛМ эффективность вакцинации против пневмококка, столбняка и гриппа не уменьшается [54], что имеет большое значение для разработки подходов к рациональной терапии СКВ.

На основании представленных выше данных можно сформулировать портрет пациента с СКВ, которому показано введение БЛМ. Это больной со средней и высокой активностью СКВ (с активным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести, высоким уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), гипокомплементемией, ВН третьего и четвертого классов, но без поражения ЦНС, частыми обострениями и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также с высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов), инфекций.

Схема применения БЛМ: внутривенно по 10 мг/кг на 0, 14 и 28-й дни, далее – один раз в месяц или подкожно по 200–400 мг один раз в неделю в область живота или бедра и далее в амбулаторных условиях продолжают подкожное введение еженедельно.

В качестве индукционной и поддерживающей терапии обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ, получившего название «В-клеточная таргетная комбинированная терапия» [55, 56]. Теоретическим обоснованием для проведения такой терапии являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих



препаратов. Установлено, что в отличие от монотерапии РТМ комбинированная терапия БЛМ и РТМ ассоциировалась с более выраженным снижением содержания «волчаночных» аутоантител, которые не только являются диагностическими биомаркерами СКВ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления [57, 58]. Снижение уровня аутоантител свидетельствует о клинической эффективности терапии СКВ, в том числе РТМ [59, 60]. Получены данные об эффективности РТМ и БЛМ, а также их комбинации у 54 больных активной СКВ, 40 из которых получали РТМ, семь – БЛМ, семь – комбинацию данных препаратов [61–63]. Лечение РТМ и БЛМ снижало активность заболевания через три, шесть и 12 месяцев от его начала. В группах РТМ и комбинированной терапии РТМ с БЛМ клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента через год наблюдения. Через 12 месяцев на фоне терапии комбинацией РТМ и БЛМ также обнаружено снижение концентрации общих иммуноглобулинов G и M, однако в целом их уровень оставался в пределах нормы.

Таким образом, у больных активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и комбинированная терапия РТМ с БЛМ оказалась высокоэффективной, обеспечивающей возможность использования низких или средних поддерживающих доз ГК и способствующей снижению риска развития необратимых органических повреждений. Среди механизмов иммунопатогенеза СКВ особого внимания заслуживает нарушение регуляции синтеза ИФН I типа (ИФН- α и ИФН- β) [64, 65].

Персистирующая выработка ИФН I типа может вызывать развитие как аутоиммунных реакций, так и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [66–68]. Установлено, что ИФН I типа влияет на функцию В-клеток с помощью различных механизмов, способствующих их выживанию и длительной активации, что усиливает выработку аутоантител [69]. Помимо этого данный цитокин индуцирует ВАФФ в моноцитах [70]. ИФН I типа также усиливает цитотоксичность натуральных киллеров, продуцирующих ИФН- γ (относятся к ИФН II типа), которые играют важную роль в патогенезе СКВ [71]. Таким образом, ИФН I типа обеспечивает перекрестную связь с системой ИФН II типа [72].

Прослеживается также связь ИФН I типа с клиническими, лабораторными и иммунологическими проявлениями СКВ. Экспрессия ИФН-активируемых генов коррелирует с тяжестью кожных проявлений, воспалительным артритом, с нефритом в анамнезе или активным ВН, нейропсихиатрическими проявлениями СКВ, а также с повышением уровней антинуклеарных антител, суточной протеинурии, скорости оседания эритроцитов и снижением концентрации компонентов комплемента, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов и гемоглобина [73].

Данные фундаментальных и клинических исследований послужили основанием для использования при СКВ моноклональных антител, блокирующих актив-

ность рецепторов ИФН I типа [74–76]. Особое место в ряду этих препаратов занимает *анифролумаб* (АФМ). Это полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИФН I типа и блокирует активность всех ИФН I типа [77].

Результаты рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность АФМ при СКВ, а также концепцию о существовании субтипа СКВ, опосредованного ИФН I типа [78].

При оценке эффективности и безопасности АФМ было показано, что начиная с 16-й недели количество достигших низкой активности заболевания было выше в группе АФМ по сравнению с группой плацебо [79]. Через 36 недель в данной группе отмечалась более высокая частота наступления ремиссии. Наблюдение в течение четырехлетнего периода свидетельствовало о том, что получавшие АФМ достигали низкой активности СКВ раньше и она сохранялась более продолжительный период времени, чем у применявших плацебо, особенно со стороны скелетно-мышечной и кожно-слизистой систем.

Анифролумаб ассоциируется со снижением активности СКВ, ранним и устойчивым ответом на терапию, снижением дозы ГК до 7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) и менее. Оптимальная доза составляет 300 мг. Препарат вводится внутривенно каждые четыре недели. Коррекции дозы у пожилых пациентов (65 лет и старше), а также у лиц с нарушением функции почек и печени не требуется.

Показанием к назначению АФМ являются значения SLEDAI-2K более пяти баллов: поражение кожи и ее придатков, слизистых оболочек, суставов, поражение сосудов (кожный васкулит, синдром Рейно), серозит (плеврит, перикардит), гематологические нарушения (гемолитическая Кумбс-положительная анемия, лейкопения), высокая иммунологическая активность (позитивные анти-дсДНК, антитела к Smith-антигену, гипокплементемия), неэффективность/непереносимость стандартной терапии, зависимость от ГК.

Препарат может применяться у больных СКВ с высоким индексом повреждения.

Лечение АФМ переносится хорошо и редко вызывает серьезные НЛР. Общая частота любых НЛР составляла 85–89%, в то время как в группе плацебо – 77–88% [80, 81]. Наиболее частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев инфузионные реакции расценивались как минимальные или умеренные. Только в одном случае сообщалось о развитии анафилаксии у пациента, получавшего АФМ в дозе 150 мг. Тяжелые НЛР наблюдались у 8–16% получавших АФМ и 16–19% применявших плацебо. Имело место только два летальных исхода, связанных с развитием тяжелой пневмонии. Нежелательные лекарственные реакции, ведущие к прерыванию лечения, встречались очень редко, но их частота была выше, чем в контроле, – 6 и 3% соответственно. На фоне лечения АФМ отмечено увеличение



частоты развития герпетической инфекции – 5–7 против 1–2% в контроле [82].

Таким образом, при отсутствии противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ (активным поражением кожи и слизистых оболочек, развитием полиартрита, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести, с аутоантителами, частыми обострениями, но без поражения ЦНС и без ВН, неэффективностью и/или непереносимостью стандартной терапии, невозможностью снизить дозу ГК ≤ 5 мг/сут рекомендуется применение моноклональных антител к рецептору ИФН I типа – анифролумаба.

Назначение ГИБП не показано пациентам с СКВ при активных инфекциях, включая кожные, сепсис, туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ, гиперчувствительности к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора, иммунодефицитных состояниях (например, при гипогаммаглобулинемии, низком уровне CD4- и CD8-лимфоцитов, в первую очередь при планировании назначения ритуксимаба), печеночной недостаточности (увеличении верхней границы референсных значений аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в пять раз), онкологических заболеваниях (за исключением немеланомного рака кожи и солидных опухолей) в анамнезе в течение последних пяти лет.

Обследование перед введением ГИБП включает рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях,

анализ крови на ВИЧ-инфекцию, гепатиты, определение реакции Вассермана, диаскин-тест. При назначении РТМ по возможности показано определение уровня В-клеток и иммуноглобулинов.

В заключение хотелось бы отметить, что разработка и внедрение в клиническую практику ГИБП, несомненно, относится к числу наиболее крупных достижений ревматологии начала XXI в. Применение ГИБП способствует достижению и поддержанию ремиссии заболевания (в том числе при рефрактерном течении), снижает риск необратимых органических повреждений, улучшает качество жизни и позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК.

Эффективность и безопасность ГИБП у взрослых и детей с СКВ, включая ВН, возможность комбинированной терапии (например, РТМ с БЛМ), стероид-сберегающее воздействие, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов свидетельствуют о необходимости более широкого их применения в клинической практике. ☺

Конфликт интересов

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний», № государственного задания 1021051402790-6. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (22): 2110–2121.
2. Kaul A., Gordon C., Crow M.K., et al. Systemic lupus erythematosus. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016; 2: 16039.
3. Allen M.E., Rus V., Szeto G.L. Leveraging heterogeneity in systemic lupus erythematosus for new therapies. Trends Mol. Med. 2021; 27 (2): 152–171.
4. Piga M., Arnaud L.J. The main challenges in systemic lupus erythematosus: where do we stand? Clin. Med. 2021; 10 (2): 243.
5. Aringer M., Alarcón-Riquelme M.E., Clowse M., et al. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2022; 14: 1759720X221086719.
6. Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertias G., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73 (6): 958–967.
7. Parra Sánchez A.R., Voskuyl A.E., van Vollenhoven R.F. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. Nat. Rev. Rheumatol. 2022; 18 (3): 146–157.
8. Gatto M., Zen M., Iaccarino L., Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. Nat. Rev. Rheumatol. 2019; 15 (1): 30–48.
9. Dörner T., Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet. 2019; 393 (10188): 2344–2358.
10. Ugarte-Gil M.F., Mendoza-Pinto C., Reátegui-Sokolova C., et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. Lupus Sci. Med. 2021; 8 (1): e000542.
11. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Зоткин Е.Г. и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (2): 218–221.
12. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78 (6): 736–745.
13. Gordon C., Amissah-Arthur M.B., Gayed M., et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford). 2018; 57 (1): e1–e45.
14. Pons-Estel B.A., Bonfa E., Soriano E.R., et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). Ann. Rheum. Dis. 2018; 77 (11): 1549–1557.



15. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (1): 15–29.
16. Ugarte-Gil M.F., Mak A., Leong J., et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci. Med.* 2021; 8 (1): e000590.
17. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (1): 5–14.
18. Kandane-Rathnayake R., Louthrenoo W., Hoi A., et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus – a multinational observational cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24 (1): 70.
19. Bultink I.E.M., de Vries F., van Vollenhoven R.F., Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (1): 207–216.
20. Singh R.R., Yen E.Y. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus.* 2018; 27 (10): 1577–1581.
21. Shin J.I., Li H., Park S., et al. Induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a comprehensive review of meta-analyses. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (2): 343.
22. Hill D.D., Eudy A.M., Egger P.J., et al. Impact of systemic lupus erythematosus disease activity, hydroxychloroquine and NSAID on the risk of subsequent organ system damage and death: analysis in a single US medical centre. *Lupus Sci. Med.* 2021; 8 (1): e000446.
23. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (3): 311–321.
24. Yavuz S., Lipsky P.E. Current status of the evaluation and management of lupus patients and future prospects. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 682544.
25. Idborg H., Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: value for diagnosis and drug therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (21): 11327.
26. Arora S., Rovin B.H. Expert perspective: an approach to refractory lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (6): 915–926.
27. Zucchi D., Elefante E., Schilirò D., et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022; 40 (1): 4–14.
28. 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.
29. Szelinski F., Lino A.C., Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2022; 34 (2): 125–132.
30. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П. и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57: 1–40.
31. Piantoni S., Korsten P. Rituximab-a B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (5): 1752–1755.
32. Lee D.S.W., Rojas O.L., Gommerman J.L. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20 (3): 179–199.
33. 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.
34. Fernández González R., Abida R., Gisca E., et al. Can we predict if patients with SLE will require more than one cycle of rituximab? *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61 (5): 1892–1899.
35. Stohl W., Hilbert D.M. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat. Biotechnol.* 2012; 30 (1): 69–77.
36. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н., Соловьев С.К. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 50 (5): 13–19.
37. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лиля А.М. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (4): 367–383.
38. Levy R.A., Gonzalez-Rivera T., Khamashta M., et al. 10 years of belimumab experience: what have we learnt? *Lupus.* 2021; 30 (11): 1705–1721.
39. Depascale R., Gatto M., Zen M., et al. Belimumab: a step forward in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2021; 21 (5): 563–573.
40. Kaegi C., Steiner U.C., Wuest B., et al. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2021; 76 (9): 2673–2683.
41. Lamb Y.N. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a profile of its use. *Drugs Ther. Perspect.* 2021; 37: 1–12.



42. Wei L.Q., Liang Y.G., Zhao Y., et al. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2016; 38 (5): 1134–1140.
43. Singh J.A., Shah N.P., Mudano A.S. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 2 (2): CD010668.
44. Guzman M., Hui-Yuen J.S. Management of pediatric systemic lupus erythematosus: focus on belimumab. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 2503–2513.
45. Brunner H.I., Abud-Mendoza C., Viola D.O., et al. 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.
46. Stohl W., Schwarting A., Okada M., 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.
47. Ahmed H.M., Abohamad S., Elfishawi M., et al. 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.
48. Poh Y.J., Baptista B., D’Cruz D.P. 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.
49. Sheikh S.Z., Scheinberg M.A., Wei J.C.-C., 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; 3 (2): e122–e130.
50. Furie R.A., Wallace D.J., Aranow C., 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.
51. Wallace D.J., Ginzler E.M., Merrill J.T., 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.
52. Wise L.M., Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019; 18 (12): 1133–1144.
53. Wallace D.J., Navarra S., Petri M.A., et al. 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.
54. Chatham W.W., Wallace D.J., Stohl W., et al. 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.
55. Wise L.M., Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: a tale of two B cell-targeting agents. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 303.
56. Bela M.M., 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.
57. Kraaij T., Huizinga T.W., Rabelink T.J., Teng Y.K. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (11): 2122–2124.
58. Ludwig R.J., Vanhoorelbeke K., Leyboldt F., et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front. Immunol.* 2017; 8: 603.
59. Lazarus M.N., Turner-Stokes T., Chavele K.M., et al. 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.
60. Cambridge G., Stohl W., Leandro M.J., et al. 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.
61. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (3): 281–309.
62. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (3): 302–309.
63. Mesnyankina A., Solovyev S., Aseeva E., Nikishina N. A rituximab and belimumab combination therapy in SLE patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79: 1491.
64. Crow M.K., Olfieriev M., Kirou K.A. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2019; 14: 369–393.
65. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (4): 452–461.
66. Crow M.K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* 2014; 192 (12): 5459–5468.



67. Luo S., Wang Y., Zhao M., Lu Q. The important roles of type I interferon and interferon-inducible genes in systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 40: 542–549.
68. Moulton V.R., Suarez-Fueyo A., Meidan E., et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: a cellular perspective. *Trends Mol. Med.* 2017; 23 (7): 615–635.
69. Kiefer K., Oropallo M.A., Cancro M.P., Marshak-Rothstein A. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90 (5): 498–504.
70. Sjöstrand M., Johansson A., Aqrabi L., et al. The expression of BAFF Is controlled by IRF transcription factors. *J. Immunol.* 2016; 196 (1): 91–96.
71. Hagberg N., Theorell J., Hjorton K., et al. Functional anti-CD94/NKG2A and anti-CD94/NKG2C autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (4): 1000–1011.
72. Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C., et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* 1999; 17: 189–220.
73. Sirobhushanam S., Lazar S., Kahlenberg J.M. Interferons in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2021; 47 (3): 297–315.
74. Paredes J.L., Niewold T.B. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2020; 29 (9): 1025–1041.
75. Chaichian Y., Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3027–3037.
76. Goulden B., Isenberg D. Anti-IFN α R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2021; 21 (4): 519–528.
77. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (5): 537–546.
78. Psarras A., Emery P., Vital E.M. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (10): 1662–1675.
79. Morand E.F., Abreu G., Furie R.A., et al. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2023 // <https://ard.bmj.com/content/annrhumdis/early/2023/01/22/ard-2022-222748.full.pdf>.
80. Chatham W.W., Furie R., Saxena A., et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (5): 816–825.
81. Tanaka Y., Takeuchi T., Okada M., et al. Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, phase 2, open-label study. *Mod. Rheumatol.* 2020; 30 (1): 101–108.
82. Merrill J., Kalunian K., Furie R., et al. Herpes zoster events with anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase 2 and phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (Suppl. 10) // <https://acrabstracts.org/abstract/herpes-zoster-events-with-anifrolumabin-patients-with-active-sle-an-integrated-analysis-of-phase-2-and-phase-3-trials>.

Genetically Engineered Biological Drugs in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

T.V. Popkova, MD, PhD, T.A. Panafidina, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Tatiana V. Popkova, popkovatv@mail.ru

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous disease with a wide range of clinical manifestations and immunologic disorders. In accordance with the treat-to-target concept, the management of patients with SLE is based on the development of individualized therapy programs aimed at achieving remission (or low activity) as a basis for preventing irreversible damage to internal organs, improving the quality and duration of life.

Recently, studies have been conducted that have contributed to a better understanding of the mechanisms of immunopathology of SLE, which served as a theoretical basis for the development of new approaches to the pharmacotherapy of SLE, primarily biological drugs.

This article deals with monoclonal antibodies used for the treatment of SLE – rituximab, belimumab and anifrolumab, indications and contraindications for their administration, schemes of administration.

Keywords: systemic lupus erythematosus, monoclonal antibodies, genetically engineered biological drugs, B-cells, interferon type I, rituximab, belimumab, anifrolumab