

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-03>

## Таргетная терапия системной красной волчанки: настоящее и будущее

Н.А. Куницкая, доктор медицинских наук  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
E-mail: scvssd@yandex.ru

*Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное системное заболевание, патогенез которого основан на дефектах иммунорегуляции, приводящих к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, поражающего многие органы и системы. Пристальный интерес к СКВ в последние десятилетия позволил усовершенствовать методы ее диагностики, однако ведение пациентов по-прежнему остается сложной задачей. Разработке методов лечения препятствуют неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения. Для терапии СКВ в настоящее время используется практически весь арсенал противовоспалительных и цитотоксических препаратов, существующих в медицине, применение которых значительно улучшает прогноз жизни пациентов. Современные методы лечения направлены на подавление аутоиммунного воспаления, предотвращение рецидивов и уменьшение клинических симптомов и необратимого повреждения органов. В обзоре освещаются иммунные механизмы, преобладающие в новых целевых методах лечения СКВ.*

**Ключевые слова:** терапия, системная красная волчанка, клинические исследования, моноклональные антитела, экулизумаб, ритуксимаб, белиму-маб, обинтузумаб, табалумаб, атаксипепт, бортезомиб, анифролумаб, сифалиму-маб, ронтализумаб.

**Для цитирования:** Куницкая Н.А. Таргетная терапия системной красной волчанки: настоящее и будущее. *Врач.* 2021; 32 (11): 18–23. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-03>

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное воспалительное заболевание, при котором повреждение тканей является следствием нарушения иммунной регуляции и потери толерантности к ядерным аутоантигенам. Традиционные методы лечения СКВ позволили улучшить выживаемость пациентов, однако их применение связано со значительным риском развития побочных эффектов. Исследования, проведенные в последние годы, внесли значительный вклад в расширение знаний об иммунопатологии СКВ и предоставили важные данные о потенциальных возможностях новых методов лечения, разработка которых затруднена по нескольким причинам [14]. Во-первых, это выраженная гетерогенность клинических фенотипов, а во-вторых, трудности в оценке активности воспалительного процесса из-за отсутствия единых надежных мер для оценки лечения.

Групповая комбинированная оценка волчанки (BILAG) впервые использована в клиническом исследовании фазы IIb препарата эпратузумаб [8, 11]. Около 10 лет назад использование инструментов BILAG позволило провести успешные испытания и одобрить первый биологический агент для лечения СКВ – белиму-маб, который является моноклональным антителом (МАТ) против В-клеточного активирующего цитокина BAFF [4, 7, 9, 12, 24].

В данном обзоре рассмотрены преимущественно препараты В-клеточной терапии при СКВ.

### В-КЛЕТКИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

СКВ характеризуется потерей толерантности к собственным клеткам, что приводит к иммунным реакциям в отношении эндогенного ядерного и цитоплазматического материала. В ответ на эти аутоантигены клоны плазматических клеток продуцируют аутоантитела (ААТ), которые считаются признаком заболевания. ААТ могут индуцировать воспаление за счет образования иммунных комплексов и активации рецепторов Fcγ [52, 55]. ААТ, такие как анти-Smith (Sm) и анти-двухцепочечная ДНК (анти-dsДНК), связаны с клиническими проявлениями заболевания, а уровень анти-dsДНК часто коррелирует с активностью заболевания СКВ, что доказывает их патогенную роль [15, 20, 52, 54].

Помимо выработки ААТ, В-клетки играют дополнительную роль в патогенезе СКВ. Известно, что В-клетки проявляют гиперактивность при СКВ [6], а также повышенную экспрессию нескольких toll-подобных рецепторов в сравнении со здоровыми людьми, что может способствовать воспалительному процессу. Таким образом, В-клетки играют важную роль в нескольких аспектах патогенеза СКВ и уменьшение стимуляции и количества В-клеток является важной частью исследований первичных препаратов.

В-клетки первоначально развиваются в печени плода и костном мозге взрослого человека и характеризуются наличием поверхностных маркеров, таких как CD19, CD20 и CD22, экспрессируемых на разных стадиях созревания [6, 31, 50]. Развитие и выживание В-клеток зависит от стимуляции фактором активации В-клеток (BAFF), принадлежащим к семейству факторов некроза опухоли (ФНО), также известным как стимулятор В-лимфоцитов (BLyS). BAFF является членом суперсемейства белков-лигандов ФНО и в основном продуцируется миелоидными и стромальными клетками [12, 24]. Стимуляция с помощью BAFF улучшает выживание В-клеток, пролиферацию и выработку антител посредством связывания с тремя известными рецепторами, экспрессируемыми в В-клетках на разных стадиях созревания: рецептором BAFF (BAFF-R; также известный как рецептор BLyS 3, BR3); трансмембранным активатором, модулятором кальция и активатором лиганда циклофилина (TACI); антигеном созревания В-клеток (BCMA).

Для ингибирования В-клеточных реакций при СКВ в настоящее время используются 2 основных пути: ингибирование BAFF и истощение В-клеток. Ингибитор BAFF белиму-маб был первым биологическим препаратом, одобренным в 2011 г. американскими и европейскими агентствами лекарственных средств (FDA, EMA) для использования при СКВ.

Белиму-маб представляет собой рекомбинантное человеческое МАТ IgG1-λ, которое ингибирует растворимую форму BAFF, предотвращая ее взаимодействие с рецепторами BAFF, тем самым ингибируя выживание и созревание В-клеток. Напротив, ритуксимаб представляет собой химерное МАТ против CD20 IgG1, которое нацелено на молекулу CD20 на по-

верхности В-ячейки. Это приводит к истощению В-клеток за счет апоптоза, цитотоксичности, опосредованной антителозависимой клеткой, или антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ).

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ГИБЕЛИ В-КЛЕТОК

Клиническое испытание фазы I анти-С5а рецептора МАТ для лечения хронических аутоиммунных заболеваний завершено (NCT02151409), но его результаты пока недоступны. Еще одним МАТ, нацеленным на комплемент, является *экулизумаб*, представляющий собой гуманизованное рекомбинантное МАТ IgG2/IgG4, нацеленное на фактор комплемента С5. Экулизумаб блокирует превращение С5 в С5а и С5b, тем самым предотвращая образование комплекса мембранной атаки и хемотаксическую активность С5а. Экулизумаб одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии у детей [22]. Кроме того, в отчетах о случаях заболевания предполагается, что экулизумаб может быть эффективен после трансплантации почки для предотвращения ишемии реперфузионного повреждения и антитело-опосредованного отторжения [34]. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования. Дальнейшие исследования экулизумаба при СКВ позволят определить, будет ли он альтернативой для избранных пациентов [34, 35].

*Обинутузумаб* напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и АЗКФ путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. Кроме того, обинутузумаб в низкой степени индуцирует комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) [16]. По сравнению с анти-CD20-антителами I типа, обинутузумаб (антитело II типа) обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать КЗЦ. Благодаря модификации схемы гликозилирования обинутузумаб более эффективно индуцирует АЗКЦ по сравнению с анти-CD20-антителами, не прошедшими такую модификацию, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности. Обинутузумаб представляет собой рекомбинантное, гуманизованное МАТ II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20 [50]. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также другими нормальными тканями. Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc-фрагмента, обинутузумаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, по сравнению с антителами, не прошедшими такую модификацию [48].

*Ритуксимаб* (анти-CD20 МАТ) – химерное МАТ с человеческими доменами IgG1 и мышинными варируемыми областями к CD20 [3, 12]. Ритуксимаб также одобрен для лечения ревматоидного артрита. Однако исследования LUNAR и EXPLORER, проводимые у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) или без такового, не выявили дополнительных эффектов от применения ритуксимаба на фоне иммуносупрессантов [21]. В исследованиях без фоновой иммуносупрес-

сии некоторые сообщения указывают на то, что ритуксимаб по крайней мере эквивалентен неспецифическим иммуносупрессантам при лечении активного ВН. В исследовании у 54 пациентов с ВН показано, что эффективность ритуксимаба сравнима с таковой при применении мофетилмикофенолата и циклофосфана. При применении ритуксимаба истощение В-клеток выражено не полностью, поскольку ранние В-клетки и плазматические клетки не имеют CD20 [31, 50], тогда как первоначально высказано предположение, что полное истощение В-клеток может привести к лучшему исходу СКВ. Однако обострения СКВ, наблюдавшиеся после повторных инфузий ритуксимаба, коррелировали с повышенным уровнем циркулирующих в крови CD257 (BLyS) и антител к нативной ДНК (нДНК). Эти данные согласуются с повышенным уровнем CD257 в сыворотке крови, наблюдаемым у пациентов с низким количеством циркулирующих В-клеток [36]. Таким образом, предположено, что истощение В-клеток ритуксимабом индуцирует всплеск CD257, которые усугубляют течение заболевания у некоторых пациентов с СКВ. У данных пациентов наблюдалась неэффективность ритуксимаба за счет быстрого восстановления периферических В-клеток с повышенной частотой циркулирующих плазмобластов. Также существует мнение, что плазмобласты могут стимулировать Т-фолликулярные хелперы, которые способствуют большей выработке ААТ и запускают положительную обратную связь, способствующую активности заболевания [23, 33, 41]. В одном из исследований у пациентов с ВН изучалась эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и белимумабом в сравнении с монотерапией белимумабом (анти-CD257 МАТ). В другом исследовании пациенты с рефрактерной СКВ получали ритуксимаб в низких или высоких дозах на фоне белимумаба. Данные стратегии используют последовательную биологическую терапию для устранения прогнозируемых увеличений CD257.

Показано, что ритуксимаб эффективен для некоторых больных рефрактерной СКВ особенно с преобладанием нервно-психических проявлений заболевания. Таким образом, в данной подгруппе пациентов предложен персонализированный подход к лечению ритуксимабом.

Выявлено, что при СКВ В-клетки экспрессируют высокий уровень CD19, который коррелировал с неврологическими или почечными поражениями, вследствие чего у пациентов наблюдался меньший эффект от терапии ритуксимабом [21]. В настоящее время CD19-Tg мышиная модель ААТ к СКВ находится в процессе исследования для лечения рассеянного склероза, склеродермии и злокачественных новообразований. Истощение регуляторных В-клеток является потенциальным объяснением аутоиммунитета, наблюдаемого у лиц, получавших ритуксимаб [41]. Таким образом, антитела к CD19 могут быть более эффективной терапией СКВ в случаях рефрактерного заболевания в сравнении с терапией ритуксимабом.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА ВЫЖИВАЕМОСТИ В-КЛЕТОК

*Белимумаб* – стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13), оказывает иммунодепрессивное действие. Препарат относится к лигандам семейства ФНО, подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BLyS, что приводит к повышению их уровня в плазме крови [10, 25]. На основании

Национальной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке (The Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment) и индекса активности СКВ (SELENA-SLEDAI) показана сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ и уровнем BlyS в плазме крови.

Белимумаб является человеческим МАТ класса IgG1 $\lambda$ , которое специфически связывается с растворимым BlyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, подавляя их жизнеспособность, в том числе аутореактивных, и снижая их дифференцировку в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины [1].

Белимумаб (анти-CD257 МАТ), действует как растворимый антагонист CD257 и является первым препаратом, одобренным FDA для лечения СКВ [4, 28, 42]. Цитокин CD257 (также известный как стимулятор В-лимфоцитов, BlyS, BAFF или TNFSF13B) способствует выживанию и дифференцировке В-клеток и может продуцироваться как миелоидными клетками, так и множеством других клеток [46–55]. Интересно, что у здоровых людей уровни CD257 и CD256 в крови снижаются с возрастом. Как обсуждалось ранее, истощение В-клеток ритуксимабом, по-видимому, изменяет CD257 гомеостаз. В настоящее время ведутся исследования по комбинированному использованию ритуксимаба и белимумаба [43–45].

*Атаксицепт* — биологический агент, который изучался в качестве фармацевтического препарата-кандидата для лечения СКВ. Являясь рецепторной конструкцией, которая сочетает TAC1 с Fc-частью IgG человека, атаксицепт блокирует эффекты как BAFF, так и его гомологичного В-клеточного цитокина APRIL. К сожалению, клиническое исследование атаксицепта при ВН преждевременно прекращено из-за нежелательных явлений в виде гипогаммаглобулинемии и развития инфекций, но попытки скорректировать дозировку продолжают.

*Блисибимод* — синтезированный белок, состоящий из четырех высокоаффинных доменов, связывающих BAFF и домен Fc IgG1 человека, и нацеленный как на растворимый, так и на мембраносвязанный BAFF. Клиническое исследование фазы IIb с ранжированием доз определило безопасную и эффективную дозу блисибимода для изучения в последующем клиническом исследовании фазы III, которое, однако не достигло своей первичной конечной точки [17, 37, 49].

Только одно из двух клинических испытаний III фазы *табалумаба* (полностью человеческий МАТ, нацеленный на растворимый и мембраносвязанный BAFF) достигло своей первичной конечной точки, т.е. доли пациентов, достигших на 52-й неделе индекса ответа на терапию СКВ, равного SRI-5, и поэтому дальнейшая разработка данного препарата для СКВ не планировалась. Однако стоит отметить, что испытаниям фазы III не предшествовали никакие исследования фазы II с ранжированием доз. Несколько ключевых результатов в обоих исследованиях по-прежнему оправдывают целесообразность нацеливания как на расщепленные, так и на мембраносвязанные аналоги BAFF [26, 38].

Табалумаб является полностью человеческим МАТ IgG4, который нейтрализует BAFF (как растворимые, так и мембраносвязанные формы), но не связывается с APRIL [38]. Это биологическое вещество непосредственно изучено в течение двух 52-недельных фаз рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования у пациентов с активной СКВ, но без тяжелого поражения почек и нервно-психических симптомов. В первое исследование

(ILLUMINATE-1) были включены 1164 пациента с СКВ средней и тяжелой степени (оценка SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  баллов). Результаты исследования показали, что табалумаб значительно повлиял на иммунологические параметры заболевания; отмечено снижение концентрации антител к нДНК в сыворотке крови, увеличение сывороточных уровней комплемента C3/C4, а также снижение общего количества В-клеток. Тем не менее, дальнейшая работа над табалумабом приостановлена.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В-КЛЕТОК ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Большинство иммунодепрессантов, используемых при СКВ, оказывают терапевтическое действие на В-клетки, плазмобласты и короткоживущие плазматические клетки. Для достижения эффектов, выходящих за эти рамки (т.е. воздействие на долгоживущие плазматические клетки), в качестве альтернативы возможно использование трансплантации аутологичных стволовых клеток, применение атаксицепта (блокирует BAFF и APRIL) и ингибирование протеасом. Это послужило обоснованием для применения бортезомиба в случаях СКВ, резистентных к традиционной терапии [2].

*Бортезомиб* является специфическим, обратимым и проникаемым для клеток дипептидным ингибитором борной кислоты, обладающим химотриптической активностью 26S-протеасомы клеток млекопитающих, одобренный для лечения множественной миеломы и лимфомы мантийных клеток. Ингибирование протеасомы вызывает накопление дефектных цепей иммуноглобулинов, что приводит к стрессу эндоплазматического ретикула, неправильному ответу на белок и последующему апоптозу плазматических клеток [2, 13, 27]. Кроме того, долгоживущие плазматические клетки являются активными продуцентами антител и, таким образом, очень чувствительны к ингибированию протеасом. С другой стороны, ингибиторы протеасом также эффективно функционируют в качестве ингибиторов выработки провоспалительных цитокинов посредством регуляции активации NF- $\kappa$ B. Многообещающие результаты экспериментальных моделей волчанки и отчеты об использовании бортезомиба при отторжении аллотрансплантата после трансплантации почки привели к концепции использования бортезомиба у пациентов с рефрактерной волчанкой [27].

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ КОСВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА В-КЛЕТКИ

*Анифролумаб* представляет собой полностью человеческое IgG1-антитело, которое связывается с IFNAR путем ингибирования деятельности любого типа интерферонов I (ИФН), включая  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  и  $\kappa$  [18, 19, 39]. Клиническое исследование фазы I показало более сильное и продолжительное подавление сигнатур гена *IFN* у пациентов с СКВ, получавших анифролумаб, по сравнению с теми, кто использовал сифалимумаб [32]. Последующее 48-недельное клиническое исследование фазы IIb проведено в рамках двойного слепого рандомизированного и плацебоконтролируемого исследования у пациентов с СКВ, которые неадекватно реагировали на стандартное лечение. Участники были рандомизированы на 2 группы: 1-я — пациенты получали анифролумаб IV в разных дозах (300 мг или 1000 мг); 2-я — пациенты получали плацебо. Первичной конечной точкой было достижение индекса ответа на терапию СКВ SRI-4 и поддержание дозы преднизолона на уровне  $\leq 10$  мг/сут к 169-му дню; она была достигнута значительно большей долей пациентов, получавших 300 мг анифролумаба, чем получавших плацебо (34,3% против 17,6%

соответственно;  $p=0,01$ ). Как и ожидалось, улучшение в отношении достижения первичной, а также вторичной конечных точек (улучшение кожных проявлений, шадящий эффект) были более выражены у пациентов с высокой экспрессией гена *IFN*. Препарат в исследовании хорошо переносился. Обнадеживающие результаты описанного клинического исследования позволили спланировать дальнейшие исследования II и III фазы для пациентов с СКВ и ВН [15, 20].

*Сифалимумаб* и *ронтализумаб* – МАТ, которые могут использоваться в терапии СКВ [29, 32]. Первоначальные результаты применения ронтализумаба показали его высокую эффективность у пациентов с низкими показателями ИФН (экспрессия гена *IFN* в клетках периферической крови).

*Ронтализумаб* – моноклональное человеческое IgG1-антителом, которое нейтрализует все известные подтипы ИФН $\alpha$ , но не связывается с ИФН $\beta$  или ИФН $\omega$ . Клиническое испытание фазы I установило безопасность и эффективность молекулы в снижении экспрессии генов, регулирующих *IFN* [30]. Сразу после этого проведено клиническое исследование фазы II на группе из 238 пациентов с СКВ средней и тяжелой степени (BILAG A в  $\geq 1$  домене или BILAG B в  $\geq 2$  доменах) и без поражения почек. До его начала вся фоновая терапия была прекращена за исключением гидроксихлорохина, доза преднизона (или эквивалента) была снижена до  $\leq 10$  мг/сут к 8-й неделе. На 24 нед исследования не наблюдалось существенных различий (на основе BILAG и SRI) в ответе на терапию между пациентами, получавшими лечение препаратом, и теми, кто получал плацебо. Препарат хорошо переносился; значительного увеличения частоты инфекций не наблюдалось [29]. К сожалению, из-за отсутствия эффективности дальнейшая работа над этой молекулой была остановлена.

*Сифалимумаб* представляет собой полностью гуманизованное МАТ IgG1 $\kappa$ , которое обладает способностью связывать и нейтрализовывать большинство из 13 известных подтипов ИФН $\alpha$ . Два клинических испытания фазы I продемонстрировали безопасность данной молекулы у пациентов с серопозитивной СКВ с умеренной или высокой активностью [32]. Последующий анализ показал, что клиническая эффективность препарата значительно выше у пациентов с высокой начальной экспрессией гена *IFN*. Клиническое испытание фазы II проведено на относительно большой группе пациентов ( $n=431$ ) с активной СКВ (SLEDAI  $\geq 6$  баллов, BILAG A в  $\geq 1$  домен и BILAG B в  $\geq 2$  доменах, PGA $\geq 1$ ). В исследовании не включали пациентов с поражением центральной нервной системы (ЦНС). На 52 нед исследования лучший ответ (измеряемый процентом улучшения SRI-4) наблюдался в группах, получивших все 3 дозы сифалимумаб (200, 600 и 1200 мг), чем в группе плацебо (59,8% против 45,4% соответственно;  $p=0,03$ ). Также отмечено улучшение показателей кожи, выраженное в уменьшении индекса площади степени поражения при волчанке (CLASI), и снижение болезненности и опухания суставов. У пациентов с высокими исходными сигналами гена *IFN* эффективность терапии была выше, как и в исследованиях ронтализумаба. Сифалимумаб в исследовании показал безопасность и хорошую переносимость. Интересно, что данный препарат не влиял на иммунологические параметры активности СКВ, такие как концентрация антител к нДНК и титры компонентов комплемента C3/C4 в сыворотке крови. Несмотря на подтверждение того, что блокада рецепторов ИФН I типа является эффективной мерой для лечения СКВ и демонстрирует клиническую эффективность сифалимумаб, спонсор исследования не стал продолжать разработку этой молекулы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что гиперактивность В-клеток и нарушение толерантности являются признаками СКВ, также широко признано, что В-клетки играют центральную роль в патогенезе заболевания. Однако вклад В-клеток в развитие и поддержание заболевания не изучен. В-клетки при СКВ являются основными продуцентами ААТ и, вероятно, способствуют праймеризации аутореактивных Т-клеток и функционируют как антигенпрезентирующие клетки, а также являются источником цитокинов, участвующих в иммунной дисрегуляции. Несмотря на то, что разработка лекарственных препаратов для лечения СКВ идет медленно, в последнее время все чаще используются методы терапии, нацеленные на В-клетки, которые способствуют эффективности лечения и улучшению прогноза. Объем и первичные результаты текущих клинических испытаний показывают, что В-клеточная терапия селективных мишеней займет прочное место в будущем персонализированном терапевтическом лечении пациентов с волчанкой [5, 40].

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

## Литература/Reference

1. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Klinicheskaya immunologiya. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438
2. Alexander T., Cheng Q., Klotsche J. et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol.* 2018; 48: 1573–9. DOI: 10.1002/eji.201847492
3. Alshaiqi F., Obaid E., Almuallim A. et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018; 5: 118–26. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
4. Aranow C., Dall'Era M., Byron M. et al. FRI0305 Phase 2 trial of induction therapy with anti-cd20 (RITUXIMAB) followed by maintenance therapy with anti-baif (BELIMUMAB) in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 690.
5. Banchereau R., Hong S., Cantarel B. et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell.* 2016; 165 (3): 551–65. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.008
6. Buyon J.P., Cohen P., Merrill J.T. et al. A highlight from the LUPUS 2014 meeting: eight great ideas. *Lupus Sci Med.* 2015; 2 (1): e000087. DOI: 10.1136/lupus-2015-000087
7. Collins C.E., Dall'Era M., Kan H. 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
8. Clowse M.E., Wallace D.J., Furie R.A. et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 362–75. DOI: 10.1002/art.39856
9. D'Cruz D., Maksimowicz-McKinnon K., Oates J. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients of black race with systemic lupus erythematosus: results from the EMBRACE study. *Lupus Sci Med.* 2019; 6: A149–A150. DOI: 10.1136/lupus-2019-lsm.200
10. Doria A., Stohl W., Schwarting A. et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, cyclocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (8): 1256–64. DOI: 10.1002/art.40511
11. Dorner T., Shock A., Goldenberg D.M. et al. The mechanistic impact of CD22 engagement with epratuzumab on B cell function: Implications for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1079–86. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.013

12. Ehrenstein M.R., Wing C. The BAFfling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12 (6): 367–72. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.18
13. Everly M.J., Everly J.J., Susskind B. et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1754–61. DOI: 10.1097/TP.0b013e318190af83
14. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (6): 736–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
15. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K. et al. 2019 Update of the joint European league against rheumatism and european renal association-european dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 713–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
16. Furie R., Aroca G., Alvarez A. et al. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab or placebo in combination with mycophenolate mofetil in patients with active class III or IV lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (10): 9–39.
17. Furie R.A., Leon G., Thomas M. et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (9): 1667–75. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-205144
18. Furie R., Merrill J., Werth V. et al. Anifrolumab, an anti-interferon alpha receptor monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 3223. DOI: 10.1002/art.39962
19. Furie R.A., Morand E.F., Bruce I.N. et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019; 208–19. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
20. GlaxoSmithKline. GSK Announces Positive Headline Results in Phase 3 Study of Benlysta in Patients with Lupus Nephritis, 2019. Available online at: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-headline-results-in-phase-3-study-of-benlysta-in-patients-with-lupus-nephritis>
21. Gomez Mendez L.M., Cascino M.D., Garg J. et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (10): 1502–9. DOI: 10.2215/CJN.01070118
22. Greenbaum L.A., Fila M., Ardissono G. et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016; 89 (3): 701–11. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.026
23. Hennessey A., Lukawska J., Cambridge G. et al. Advers infusion reactions to rituximab in systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis. *BMC Rheumatol*. 2019; 3: 32. DOI: 10.1186/s41927-019-0082-7
24. Houssiau F.A., Doria A. Targeting BAFF/BLyS in lupus: is the glass half-full or half-empty? *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2): 321–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208312
25. Iaccarino L., Bettio S., Reggia R. et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2017; 69 (1): 115–23. DOI: 10.1002/acr.22971
26. Isenberg D.A., Petri M., Kalunian K. et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2): 323–31. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207653
27. Ishii T., Tanaka Y., Kawakami A. et al. Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2018; 28 (6): 986–92. DOI: 10.1080/14397595.2018.1432331
28. Jones A., Muller P., Dore C.J. 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
29. Kalunian K.C., Merrill J.T., Maciura R. et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (1): 196–202. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206090
30. Kalunian K.C., Merrill J.T., Maciura R. et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (1): 196–202. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206090
31. Kansal R., Richardson N., Neeli I. et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med*. 2019; 11 (482): eaav1648. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav1648
32. Khamashta M., Merrill J.T., Werth V.P. et al. Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (11): 1909–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208562
33. Kraaij T., Kamerling S.W.A., de Rooij E.N.M. 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
34. Kavanagh D., Smith-Jackson K. Eculizumab in children with hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016; 89 (3): 537–8. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.039
35. Licht C., Greenbaum L.A., Muus P. et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015; 87 (5): 1061–73. DOI: 10.1038/ki.2014.423
36. Masoud S., McAdoo S.P., Bedi R. et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology*. 2018; 57 (7): 1156–61. DOI: 10.1093/rheumatology/key042
37. Merrill J.T., Shanahan W.R., Scheinberg M. et al. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (6): 883–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213032
38. Merrill J.T., van Vollenhoven R.F., Buyon J.P. et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2): 332–40. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207654
39. Morand E.F., Furie R., Tanaka Y. et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020; 382 (3): 211–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196
40. Murphy G., Isenberg D.A. New therapies for systemic lupus erythematosus – past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15 (7): 403–12. DOI: 10.1038/s41584-019-0235-5
41. Parodis I., Soder F., Faustini F. et al. Rituximab-mediated late-onset neutropenia in systemic lupus erythematosus – distinct roles of BAFF and APRIL. *Lupus*. 2018; 27 (9): 1470–8. DOI: 10.1177/0961203318777116
42. Parodis I., Sjöwall C., Jonsen A. et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017; 16 (4): 343–51. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.02.005
43. Parodis I., Gomez A., Frodlund M. et al. Smoking reduces the efficacy of belimumab in mucocutaneous lupus. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18 (8): 911–20. DOI: 10.1080/14712598.2018.1494719
44. Parodis I., Johansson P., Gomez A. et al. Predictors of low disease activity and clinical remission following belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2019; 58 (12): 2170–76. DOI: 10.1093/rheumatology/kez191
45. Parodis I., Gomez A., Emamikia S. et al. Established organ damage reduces belimumab efficacy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (7): 1006–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214880
46. Parodis I., Åkerström E., Sjöwall C. 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
47. Ramskold D., Parodis I., Lakshminathan T. et al. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE. *EBioMedicine*. 2019; 40: 517–27. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.035
48. Reddy V., Dahal L.N., Cragg M.S. et al. Optimising Bcell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? *Drug Discov Today*. 2016; 21 (8): 1330–8. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.06.009
49. Scheinberg M.A., Hislop C.M., Martin R.S. Blisibimod for treatment of systemic lupus erythematosus: with trials you become wiser. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16 (5): 723–33. DOI: 10.1517/14712598.2016.1169270
50. Schweighoffer E., Tybulewicz V.L. Signalling for B cell survival. *Curr Opin Cell Biol*. 2018; 51: 8–14. DOI: 10.1016/j.ccb.2017.10.002
51. 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): 1016–27. DOI: 10.1002/art.40049

52. Sohrabian A., Parodis I., Carlstromer-Berthen N. et al. Increased levels of anti-dsDNA antibodies in immune complexes before treatment with belimumab associate with clinical response in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21 (1): 259. DOI: 10.1186/s13075-019-2056-y

53. Teng Y.K.O., Bruce I.N., Diamond B. 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

54. Touma Z., Sayani A., Pineau C.A. 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): 865–73. DOI: 10.1007/s00296-017-3682-9

55. von Kempis J., Duetsch S., Reuschling N. 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. DOI: 10.4414/smw.2019.20022

## TARGETED THERAPY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PRESENT AND FUTURE

N. Kunitskaya, MD, PhD

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

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune systemic disease, the pathogenesis of which is based on defects in immunoregulation, leading to uncontrolled hyperproduction of autoantibodies to the components of their own tissues and the development of chronic inflammation affecting many organs and systems. The close interest in SLE over the past decades has allowed us to improve the methods of diagnosing the disease, but the management of patients continues to be a difficult task. The development of treatment methods is hampered primarily by the unknown etiology of the disease, the large variability of clinical manifestations, the possibility of both long-term spontaneous remissions and malignant, rapidly progressing, sometimes lightning-fast course. To control the disease, almost the entire arsenal of anti-inflammatory and cytotoxic drugs existing in medicine is currently used, the use of which has significantly improved the prognosis of patients lives. Current treatments aim to suppress autoimmune inflammation, prevent relapses, and reduce clinical symptoms in order to prevent permanent organ damage. This review highlights the immune mechanisms that prevail in new targeted treatments for SLE.*

**Key words:** therapy, systemic lupus erythematosus, clinical studies, monoclonal antibodies, eculizumab, rituximab, belimumab, obintuzumab, tabalumab, ataxicept, bortezomib, anifrolumab, sifalimumab, rontalizumab.

**For citation:** Kunitskaya N. Targeted therapy for systemic lupus erythematosus: present and future. *Vrach.* 2021; 32 (11): 18–23. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-03>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-04>

## Тиреоидэктомия и паратиреоидэктомия: история и перспективы развития

П.С. Глушков<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Р.Х. Азимов<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
К.А. Шемятовский<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
В.А. Горский<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Центральная клиническая больница  
Российской академии наук, Москва  
<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва  
E-mail: kiroll@mail.ru

*История развития хирургии щитовидной железы (ЩЖ) неразрывно связана с формированием общих хирургических принципов и своими успехами обязана не только первопроходцам, смело делающим первые научные обоснованные шаги, но и инструментальному и анестезиологическому обеспечению, позволяющему выполнять операции безопасно и эффективно. Как в любой истории, в истории хирургии ЩЖ были свои заблуждения, ошибки и успехи, за которыми стоят не только имена известных врачей, но и жизни пациентов. В настоящем литературном обзоре представлен исторический очерк развития хирургии ЩЖ от первого упоминания операции до дальнейших перспектив ее развития.*

**Ключевые слова:** история медицины, хирургия, история хирургии щитовидной железы, хирургические доступы, тиреоидэктомия, паратиреоидэктомия.

**Для цитирования:** Глушков П.С., Азимов Р.Х., Шемятовский К.А. и др. Тиреоидэктомия и паратиреоидэктомия: история и перспективы развития. *Врач.* 2021; 32 (11): 23–26. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-04>

Первое упоминание о заболевании щитовидной железы (ЩЖ) относится к 2700 г. до н.э. и описывает, по всей видимости, эндемический зоб. В Багдаде примерно в 500 г. н.э. Abdul Kasan Kelibis Abis произвел первую операцию на ЩЖ [1]. Удивительно, но, несмотря на сопровождавшее вмешательство обильное кровотечение, пациент выжил. Отсутствие понимания природы заболеваний ЩЖ в средние века приводило к тому, что использовались экзотические методы лечения, например, прикладывание жабы или руки трупа к области шеи. В XII–XIII вв. в Италии в Салерно на область ЩЖ привязывали горячие острые камни. Их регулярное поворачивание приводило к тому, что через некоторое время они пронзали кожу шеи. В некоторых случаях с помощью специальных инструментов рассекали кожу и удаляли часть увеличенной ЩЖ, предварительно перевязанной шнурком от ботинок для уменьшения кровотечения. Показаниями для операции служили большой зоб, приводящий к сдавлению трахеи и затруднению дыхания, а также нагноения ЩЖ (скорее всего за зоб принимали туберкулезный шейный лимфаденит). Распространенность операций на ЩЖ была ограничена отсутствием обезболивания, асептики и специальных инструментов. Первую тиреоидэктомию с использованием скальпеля выполнил Вильгельм Фабрициус в 1646 г. 10-летней девочке. Операция закончилась смертью пациентки, за что хирург был приговорен к тюремному заключению. Первая успешная частичная