

# Перспективы анти-BLyS-терапии системной красной волчанки

С.К. СОЛОВЬЕВ, А.А. МЕСНЯНИКИНА, Е.А. АСЕЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

## Информация об авторах:

**Соловьев Сергей Константинович** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заслуженный врач РФ, ревматолог; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

**Меснянкина Анна Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», врач-ревматолог

**Асеева Елена Александровна** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», врач-ревматолог высшей категории

## РЕЗЮМЕ

Литературный обзор, посвященный анализу современных данных об эффективности белимумаба (БЛМ) при системной красной волчанке (СКВ). Приводятся данные о высокой эффективности БЛМ при высокой и средней активности СКВ у пациентов с поражением суставов, кожи и высокой иммунологической активностью. Описаны случаи комбинированного применения БЛМ и ритуксимаба (РТМ) при СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, комбинированная терапия, белимумаб, ритуксимаб

**Для цитирования:** Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Асеева Е.А. Перспективы анти-BLyS-терапии системной красной волчанки. *Медицинский совет.* 2019; 9: 92-95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-92-95>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prospects for anti-BLyS treatment of systemic lupus erythematosus

Sergey K. SOLOVYEV, Anna A. MESNYANKINA, Elena A. ASEVA

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

## Author credentials:

**Solovyov Sergey Konstantinovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Honoured Doctor of the Russian Federation, Rheumatologist; tel.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

**Mesnyankina Anna Aleksandrovna** – Junior Researcher of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology», Rheumatologist

**Aseeva Elena Aleksandrovna** – Cand. of Sci. (Med.) Senior Researcher of Laboratory of Intensive Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Rheumatologist of superior expert category

## ABSTRACT

Review of literature on the analysis of current data on the efficacy of belimumab (BLM) in systemic lupus erythematosus (SLE). It provides data on the high efficacy of BLM in high and medium activity of SLE in patients with joints damage, skin lesions and high immunological activity. The paper describes clinical cases of a rituximab and belimumab combination therapy in SLE patients.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, genetic engineering biologic drugs, combination therapy, belimumab, rituximab

**For citing:** Solovyev S.K., Mesnyankina A.A., Aseeva E.A. Prospects for anti-BLyS treatment of systemic lupus erythematosus. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 92-95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-92-95>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалитель-

ного повреждения тканей и внутренних органов [1, 2]. В последние полвека значительно улучшилась пятилетняя выживаемость пациентов с СКВ (с 50 до 92–96%) [3], что может быть связано с появлением новых препаратов и методов терапии (пульс-терапия (ПТ), применение цито-

статических препаратов, высоких доз преднизолона, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), плазмаферез и др.), а также с более глубоким пониманием патогенеза заболевания и ранней диагностикой.

Основой терапии СКВ является применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Они оказывают мощный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект неизбирательного действия. Применение терапии ГК, цитостатиками и их комбинации способствует уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [4]. Однако многолетнее применение ГК у пациентов СКВ приводит к целому ряду негативных последствий, тяжесть которых нередко сопоставима с основным заболеванием. Так, назначение массивных доз ГК для купирования обострения и многолетнее применение средних доз с целью поддержания низкой активности заболевания приводит к необратимым органным повреждениям (НОП), которые связаны с влиянием ГК на костно-мышечную систему (остеопороз, остеонекроз, переломы костей), гомеостаз (тромбозы), эндокринную (гипергликемия, диабет, надпочечниковая недостаточность, дисплазия щитовидной железы), сердечно-сосудистую систему (атеросклероз, артериальная гипертензия), зрение (катаракта, глаукома) и др., что не только приводит к снижению качества жизни больных, но и существенно повышает стоимость лечения. Кроме того, применение этих препаратов ассоциировано с риском возникновения тяжелых бактериальных и вирусных инфекций [5–7].

Необходимость поиска новых моделей терапии СКВ основана на детальном изучении некоторых ключевых звеньев развития заболевания. Установлено, что в основе патогенеза СКВ лежат множественные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, в результате которых происходит патологическая активация В-лимфоцитов с последующим синтезом аутоантител к множеству антигенов, по некоторым данным, их насчитывается более 180 [8]. Почти у 95% больных СКВ обнаруживаются антиядерные антитела. Помимо этого, В-лимфоциты также участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. В результате активированные лимфоциты и иммунные комплексы формируют воспалительный процесс в тканях [9]. Эти данные подтверждают ведущую роль В-лимфоцитов в развитии СКВ, что и стимулировало разработку препаратов, способных инактивировать аутореактивные В-лимфоциты. Повышение эффективности лечения СКВ стало доступным с внедрением в терапию ГИБП. В последние годы разработаны два ГИБП – ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ), которые активно применяются для лечения заболевания. Эти препараты тем или иным образом подавляют В-лимфоциты и, как следствие, синтез аутоантител. В 2010 г. после клинических исследований BLISS-52 (n = 865) [10] и BLISS-76 (n = 819) [11] комиссией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США был зарегистрирован белимуаб (БЛМ) – первый ГИБП, разработанный для лечения СКВ. Он представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 $\lambda$ ), которые предотвращают взаимодействие pBlyS

(B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор) с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов, тем самым уменьшая В-клеточную гиперреактивность, снижая выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов [11, 12]. Терапия БЛМ обеспечивает не только подавление активности, но и стойкую ремиссию или низкую активность заболевания, а также возможность максимального снижения ежедневной дозы и даже отмены ГК [13, 14]. Терапия БЛМ имеет свои особенности, в частности, хороший клинический ответ чаще наблюдался у темнокожих пациентов [15]. Высокая концентрация BlyS у больных, получавших такую терапию, служила маркером раннего обострения и чаще наблюдалась при позитивных показателях антител к Sm, низкой концентрации C3-компонента комплемента, высоком титре антител к дсДНК и наличии протеинурии [16], а также ассоциировалась с активностью заболевания [17]. Предиктором ответа на БЛМ чаще служит наличие полиартрита, нежели поражение кожи, и высокая иммунологическая активность [13, 18]. М. Petri и соавт. отметили, что быстрое снижение концентрации антител к дсДНК при терапии БЛМ было ассоциировано с низким риском обострения [19]. Взаимосвязь возраста и ответа на терапию практически не изучена, только в двух наблюдениях в группу исследуемых вошли пациенты в возрасте от 15 до 17 лет [20, 21]. Показаниями для назначения БЛМ при СКВ являются высокая или умеренная активность заболевания, наличие выраженных иммунологических нарушений (положительные результаты определения антинуклеарного фактора (АНФ) и/или антител к дсДНК, снижение C3-, C4-компонентов комплемента) и недостаточная эффективность стандартной терапии [10]. Отмечено, что наилучший ответ на терапию достигается у пациентов с выраженной гипокомплементемией и высокими титрами антител к дсДНК [18]. В Институте ревматологии им. В.А. Насоновой терапия БЛМ проведена у 7 пациентов СКВ. Наши данные подтверждают хорошую эффективность БЛМ у пациентов с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ приводила к постепенному снижению уровня АТ к дсДНК и повышению содержания комплемента в сыворотке крови, более выраженному к 12-му мес. В то же время положительная динамика клинических проявлений СКВ наблюдалась уже к 3-му мес. с последующим нарастанием эффекта, что согласуется с нашими более ранними данными [22, 23] и результатами применения БЛМ в реальной клинической практике. Так, по данным С.Е. Collins и соавт. [22], применение БЛМ у 501 больного СКВ приводило к медленному развитию клинического эффекта после 6–12 мес. терапии. Важной особенностью применения БЛМ является возможность существенно снизить дозу ГК – в исследовании С.Е. Collins значительное уменьшение ежедневной дозы преднизолона отмечено в 90% случаев, а почти у 10% больных ГК были полностью отменены к 6-му мес. терапии. Аналогичные результаты получены и в нашей группе больных – у всех 7 пациентов снижение дозы ГК до минимальной поддерживающей (от 4 до 6 мг в день) было зафиксировано к 12-му мес. терапии. Ни в одном случае не наблюдалось развития новых

НОП, характерных для терапии ГК. Высокая эффективность, безопасность и возможность минимизировать дозу ГК у пациентов с СКВ, получающих терапию БЛМ, подтверждается результатами масштабных исследований, результаты которых опубликованы в конце 2018 г. Так, в работе Ronald F. van Vollenhoven [25] приводятся данные ретроспективного анализа III фазы двойного слепого контролируемого исследования эффективности подкожной формы БЛМ у пациентов СКВ. Больные были рандомизированы на 2 группы – пациенты 1-й группы получали БЛМ 200 мг/нед + стандартная терапия, 2-я группа – плацебо + стандартная терапия. Независимо от полученного лечения было проведено сопоставление изменений в клиническом статусе и лабораторных параметров от начала терапии и на 52-й неделе среди ответчиков и неответчиков, оцениваемых по индексу ответа на терапию SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI способен одновременно выявлять улучшения и ухудшения в том же и/или различных органах и системах). Было установлено, что SRI у ответчиков на терапию БЛМ ( $n = 475$ ) был значительно выше ( $p < 0,0001$ ), чем у неответчиков ( $n = 358$ ), одновременно зафиксировано отсутствие ухудшения по шкале BILAG (BILAG; 0 new BILAG A or  $\leq 1$  new BILAG B score; 100,0% vs 50,3%), отсутствие ухудшения по шкале PGA (100,0% vs 49,7%). Также в группе ответчиков на терапию БЛМ наблюдалось существенное снижение дозы преднизолона, уменьшение случаев обострения СКВ и снижение иммунологической активности. В другом исследовании, проведенном в клинике Торонто (Канада) под руководством профессора М. Urowitz [26], получены чрезвычайно важные данные о влиянии терапии БЛМ на частоту развития НОП (SDI – индекс повреждения SLICC). Так, было установлено, что за 5 лет наблюдения SDI был достоверно ниже у пациентов, получавших белимуаб, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,001$ ). У пациентов, получавших БЛМ, риск появления новых органических повреждений был на 61% меньше по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,001$ ). Таким образом, назначение БЛМ не только приводило к снижению активности заболевания, но и способствовало существенному снижению риска развития НОП, ассоциированных с применением ГК.

*Комбинированная терапия ГИБП.* Предпосылками для комбинации ГИБП у больных СКВ служат различные механизмы действия РТМ и БЛМ, в частности их взаимодействие с определенными субпопуляциями В-клеток. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти [27]. В свою очередь, БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и ПК, а также на В-клетки маргинальной зоны [28]. Терапия РТМ приводит к деплеции В-клеток, однако одновременно с этим через 3–4 мес. в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS, а, по некоторым данным, его концентрация в периферической крови превосходила исходные значения (до применения ГИБП) [29]. Такое увеличение цитокина после деплеции В-клеток может быть связано с уменьшением рецепторов связывания BAFF или замедлением обратной регуляции транскрип-

ции генов BAFF [30]. Различные перекрывающиеся друг друга механизмы способствуют более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток. Применение комбинированной терапии не только способствует эффективной деплеции В-клеток с момента подключения РТМ [31], но и подавляет формирование новых аутореактивных клеток после присоединения БЛМ благодаря снижению выживаемости, а также дифференцировке В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки [18], тем самым приводя к терапевтическому эффекту и последующему достижению и поддержанию ремиссии. Перспективы комбинированной терапии ГИБП у больных СКВ подтверждаются результатами реальной клинической практики. Так, Т. Kraaij и соавт. [32] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием люпус-нефрита с протеинурией  $>8$  г/сут была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии ниже 1,5 г/сут, увеличение содержания C3-, C4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дсДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес. наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI-2K 6–4 балла). В работе Е. Simonetta и соавт. [33] также было отмечено, что последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентки с люпус-нефритом способствовало более эффективному подавлению активности СКВ благодаря ингибированию BlyS при использовании БЛМ на фоне В-клеточной деплеции, достигнутой после введения РТМ. В недавно опубликованной работе R. Gualtierotti и соавт. [34] также продемонстрирован отличный результат комбинированного лечения РТМ + БЛМ у трех больных СКВ. В настоящий момент ведутся два перспективных клинических исследования (NCT02260934; NCT02284984), целью которых является определение эффективности последовательного применения РТМ и БЛМ у больных СКВ. В исследовании эффективности комбинации РТМ и БЛМ у 7 больных СКВ, проведенном в Институте ревматологии им. В.А. Насоновой, было установлено, что принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность ведения больных на средних и низких дозах ГК на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.) с момента назначения ГИБП. Среди пациентов, получавших такую терапию, обострение СКВ зафиксировано только в одном случае и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 недели. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является возможность снижения риска развития НОП. В нашем исследовании при использовании БЛМ и комбинированной терапии нарастания НОП не было отмечено [35].

Таким образом, назначение БЛМ является эффективным методом лечения, способствующим достижению основных целей терапии СКВ – максимальное и длительное снижение активности, уменьшение частоты обострений, минимизация ежедневной дозы ГК, снижение риска развития НОП, улучшение качества жизни и, наконец, развитие стойкой ремиссии. Важно подчеркнуть, что при-

менение БЛМ не ассоциировано с развитием серьезных побочных эффектов и в целом хорошо переносится [36].

### Основные показания для назначения БЛМ у больных СКВ:

- Высокая или средняя степень активности.
- Высокая иммунологическая активность (повышение анти-ДНК, снижение C3-/C4-комплемента).
- Частые обострения.
- Необходимость длительно применять высокие или средние дозы ГК.
- Высокий риск развития необратимых органических повреждений.
- Полиартрит.

■ Поражение кожи, слизистых оболочек, трофические нарушения, серозит.

■ Низкое качество жизни, быстрая утомляемость, усталость.

### Цель терапии БЛМ

■ Снижение активности, снижение дозы (отмена) ГК, предотвращение развития необратимых органических повреждений, повышение качества жизни, достижение ремиссии.

### Противопоказания для назначения БЛМ

■ Критическое течение СКВ, прогрессирующий волчаночный нефрит, тяжелое поражение ЦНС, гематологический криз.



Поступила/Received 25.03.2019

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 714 с. [Rheumatology: national leadership. Under the editorship of E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. 714 p.] (In Russ).
2. Yu C., Gershwin M.E., Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:10-13.
3. Lisnevskaja L., Murphy G., Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-1888.
4. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2008;358(9):929-939.
5. Durcan L., Petri M. Why targeted therapies are necessary for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(10):1070-1079.
6. Eder L., Urowitz M.B., Gladman D.D. Damage in lupus patients – what have we learned so far? *Lupus*. 2013;22(12):1225-1231.
7. Thamer M. et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):560-564.
8. Yaniv G. et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(1):75-79.
9. Gottschalk T.A., Tsantikos E., Hibbs M.L. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in immunology*. 2015;6:550.
10. Navarra S.V. et al. 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.
11. Furie R. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(12):3918-3930.
12. Tesar V., Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus – an update. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(7):901-908.
13. Gatto M. et al. When to use belimumab in SLE. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(8):737-740.
14. Ginzler E. et al. Disease Control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(2):300-309.
15. Hui-Yuen J.S. et al. Safety and efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus academic clinical practices. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2288-2295.
16. Roth D.A. et al. Elevated Bly5 levels in patients with systemic lupus erythematosus: associated factors and responses to belimumab. *Lupus*. 2016;25(4):346-354.
17. Petri M.A. et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(8):2453-2459.
18. Stohl W. et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement, and reduces select B-cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(7):2328-2337.
19. Petri M.A. et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(8):2143-2153.
20. Lindholm C. et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(5):826-833.
21. Carter L.M., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. 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 and rheumatism*. 2013;65(10):2672-2679.
22. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А. и соавт. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимуаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37. [Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A. et al. The results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlisty®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):31-37. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37.] (In Russ).
23. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., Насонов Е.Л. Опыт применения белимуаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):329-335. doi:10.14412/1995-4484-2015-329-335. [Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Tsanyan M.E., Nasonov E.L. Experience in using belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2015;53(3):329-335. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335.] (In Russ).
24. Collins C.E., Dall'Erà 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 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
25. van Vollenhoven R.F., Stohl W., Furie R.A., et al. Clinical response beyond the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index: post-hoc analysis of the BLISS-SC study. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000288. doi: 10.1136/lupus-2018-000288.
26. Urowitz M.B., Ohsfeldt R.L., Wielage R.C., Kelton K.A., Asukai Y., Ramchandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan 4. pii: annrheumdis-2018-214043. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043.
27. Nakayama S., Iwata S., Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(2):208-218.
28. Bekar K.W. et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2443-2457.
29. Carter L.M., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R. 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 and rheumatism*. 2013;65(10):2672-2679.
30. Lavie F. et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):700-703.
31. Roll P. et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2377-2386.
32. Kraaij T., Huizinga T.W., Rabelink T.J., et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-2124. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
33. Simonetta F., Allali D., Roux-Lombard P. et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):235-236. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008.
34. Gualtierotti R., Borghi Gerosa M., et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27. [Epub ahead of print].
35. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и соавт. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-37. [Mesnyankina A.A., Soloviev S.K., Aleksandrova E.N. et al. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):31-37.] (In Russ).
36. Yi-Sheng Chao, Lorna Adcock. Belimumab Treatment for Adults with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May 23.