

Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке

Меснянкина А.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Анна Александровна Меснянкина;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Contact: Anna Mesnyankina;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Поступила 05.02.16



А.А. Меснянкина – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (научный руководитель – профессор С.К. Соловьев)

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных системных заболеваний соединительной ткани, поражающим преимущественно женщин детородного возраста. Проводившиеся в последнее время научные исследования способствовали более глубокому пониманию ее патогенеза, выявлению и определению роли цитокинов, клеток и межклеточных связей, участвующих в развитии СКВ. Эти данные учитываются при разработке новых генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на ингибирование мишеней, участвующих в развитии заболевания. Эта информация позволяет также лучше понять механизм действия уже доказавших свою эффективность препаратов, таких как белимумаб и ритуксимаб.

Ключевые слова: системная красная волчанка; патогенез; лечение; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Меснянкина А.А. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):206-218.

CELLULAR AND MOLECULAR BIOMARKERS AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Mesnyankina A.A.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most severe and prognostically poor systemic connective tissue diseases that affect mainly women of childbearing age. The recent researches have provided a deeper insight into its pathogenesis, the identification and definition of a role of cytokines, cells, and intercellular bonds involved in the development of SLE. These data are borne in mind when designing novel biological agents, the action of which is aimed at inhibiting the targets implicated in the development of the disease. This information also may provide better understanding the mechanism of action of drugs, such as belimumab and rituximab, which have already proven their efficacy.

Key words: systemic lupus erythematosus; pathogenesis; treatment; biological agents.

For reference: Mesnyankina AA. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(2):206-218 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-206-218>

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, патогенез которого заключается в нарушении активации Т- и В-лимфоцитов, гиперреактивности В-клеток с неконтролируемым синтезом широкого спектра аутоантител к ядерным антигенам и формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

В развитии СКВ участвует множество факторов: генетическая предрасположенность, эпигенетическая модификация, влияние внешней среды (ультрафиолетовое излучение, курение, инфекции), патология врожденного и приобретенного иммунитета.

Многочисленные исследования показали ассоциацию между носительством определенных антигенов гистосовместимости и СКВ [2]. В зависимости от вклада генетиче-

ских факторов выделяют три субфенотипа: субфенотип 1 имеет HLA-DRB1*0301 (DR3) и люпус нефрит; субфенотип 2 характеризуется кумулятивным генетическим риском и появлением антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК) с развитием гематологических нарушений без образования язв в полости рта у лиц молодого возраста; при субфенотипе 3 отсутствуют гены-кандидаты, выявляются кожная сыпь, фотосенсибилизация, нефрологические нарушения [3]. Прямые родственники больных СКВ имеют более высокий риск развития заболевания, что также связано с генетической предрасположенностью.

В основе нарушений механизмов врожденного иммунитета при СКВ лежит персистирующая активация плазматоидных дендритных клеток (пДК) при взаимодействии мембранных Toll-подобных рецепторов (ТПР) и FcγRIIA с ядерными антигенами, образующимися в процессе нетоза (NETos), апоптоза и некроза клеток, а также с комплексами из собственных нуклеиновых кислот и других антигенов с ауто-АТ, что приводит к гиперпродукции интерферона (ИФН) 1-го типа, который обладает способностью прямо или через повышение синтеза BlyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарного стимулятора) усиливать выживаемость В-клеток и выработку ауто-АТ [4].

Дефекты приобретенного иммунитета при СКВ связаны с патологической активацией Т- и В-клеток, гиперпродукцией ауто-АТ и цитокинов. Особую роль в формировании воспалительного процесса при СКВ могут играть аутореактивные В-лимфоциты. При контакте с антигеном В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток (ПК), последние секретируют ауто-АТ ко множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют АТ к дс-ДНК. В настоящее время они являются основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и часто ассоциируется с развитием волчаночного нефрита (ВН) [5].

Важную роль в активации, дифференцировке и выживаемости В-клеток играют два цитокина, относящихся к семейству фактора некроза опухоли α (ФНОα): BlyS, который также называют BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор) и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд). Они экспрессируются активированными макрофагами, дендритными клетками (ДК), моноцитами, регулируют активацию и дифференцировку, а также повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток. Наряду с этим патологические изменения врожденного иммунитета у больных СКВ включают дефекты фагоцитоза и клиренса иммунных комплексов и клеток, подверженных апоптозу и некрозу, а также активацию системы комплемента под действием ауто-АТ и иммунных комплексов с образованием медиаторов, вызывающих лизис клеток и тканевое воспаление [4].

Таким образом, патогенез СКВ характеризуется наличием множественных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга.

Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтического

воздействия. Подавление В-клеточного звена аутоиммунитета приводит к значительному снижению активности заболевания и длительной ремиссии. Так, введение в терапию ритуксимаба (РТМ) значительно улучшило прогноз и выживаемость пациентов с тяжелыми и рефрактерными к стандартной терапии формами СКВ [6]. РТМ, воздействуя на В-лимфоциты, имеющие на своей поверхности молекулярный маркер CD20, вызывает деплецию этих клеток, что достигается несколькими механизмами, включая комплекс-зависимую цитотоксичность, клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза [7]. Другим анти-В-клеточным препаратом является белимуаб (БЛМ), который предотвращает взаимодействие растворимых BlyS (pBlyS) с клеточными рецепторами аутореактивных В-клеток, что в свою очередь приводит к угнетению их функции и подавлению синтеза АТ. БЛМ – это первый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), который был создан специально для лечения СКВ [8]. Однако, несмотря на успешное применение ГИБП, нередко наблюдается недостаточная эффективность или отсутствие эффекта от терапии [6], что может приводить к рецидиву СКВ и даже к ухудшению течения и прогноза заболевания. Это объясняется неполным уничтожением аутореактивных клеток или недостаточным подавлением факторов их активации, в результате чего они продолжают синтезировать АТ.

Актуальным вопросом в настоящее время остается идентификация ключевых патогенетических мишеней для своевременного и наиболее эффективного лечения СКВ. Знание механизмов развития аутоиммунного процесса способствует прогнозированию клинического ответа на терапию, предупреждению рецидива заболевания, подбору необходимого препарата и дозы для конкретного пациента, что соответствует концепции персонализированной медицины. Для достижения этой цели существуют современные лабораторные технологии, направленные на определение молекулярных и клеточных биомаркеров, позволяющих мониторировать эффективность и безопасность применения ГИБП при СКВ.

Врожденный иммунитет при системной красной волчанке

В патогенезе СКВ важную роль играет ранний дефект регуляции врожденного иммунитета (рис. 1), в том числе персистирующая активация моноцитов/макрофагов, ДК, нейтрофилов, естественных киллеров, тучных клеток, ТПР и NOD-подобных рецепторов, инфламмасом; гиперпродукция интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ18, ИЛ33, ИФН α/β , других провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков) [9].

Инфекционные агенты, изменения гормонального фона (например, повышение уровня эстрогена и пролактина в период беременности и после родов), воздействие ультрафиолета могут индуцировать повышение уровня ИФН 1-го типа и провоспалительных цитокинов, вызывая повреждение тканей с массивной гибелью клеток и запуская тем самым каскад реакций, приводящих к развитию заболевания.

Нейтрофилы. Нетоз

Наряду с дефектами апоптоза и некроза ведущую роль в возникновении патологического каскада при СКВ играет нетоз – форма гибели клеток, сопровождающаяся

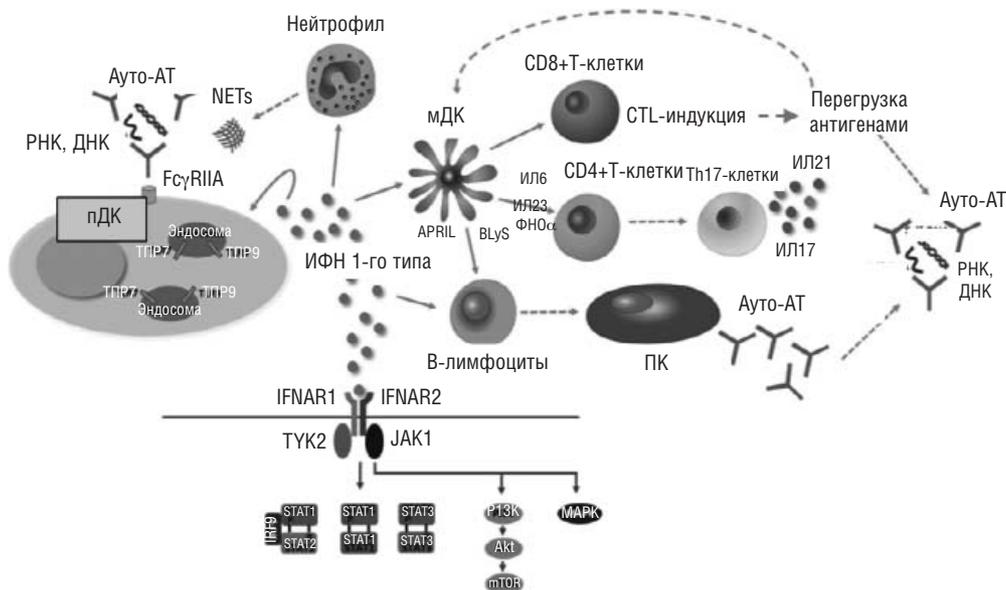


Рис. 1. Схема развития врожденного и приобретенного иммунитета (адаптировано по J.M. Kim и соавт. [9], с изменениями и дополнениями). мДК – миелиодные дендритные клетки, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки

образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs – neutrophil extracellular traps), которые состоят из хроматина, связанного с цитоплазматическими белками и гранулами. NETs действуют на пДК через внутриклеточные рецепторы распознавания: TLR7, TLR9. пДК в свою очередь вырабатывают ИФН 1-го типа [9, 10].

Дендритные клетки

ДК являются ключевым фактором в балансе между аутоиммунитетом и толерантностью к собственным антигенам, а также играют связующую роль между адаптивным и врожденным иммунитетом. ДК по своим свойствам делятся на два типа:

- пДК, вырабатывающие ИФН 1-го типа, ИЛ4;
- мДК, индуцирующие развитие приобретенного иммунитета через продукцию ИЛ6, ИЛ23, ФНОα, APRIL, BlyS и других цитокинов.

Все ДК имеют способность представлять антигены Т- и В-лимфоцитам, т.е. выступают в роли профессиональной антиген-презентирующей клетки, несущей на себе рецепторы распознавания (ТТР) [10].

Toll-подобные рецепторы

ТТР – это семейство трансмембранных белков, которые распознают различные патогенные молекулы, части бактерий, вирусов, грибов и тем самым индуцируют клеточный ответ. Они экспрессированы, в большей степени, на ДК, а также на клетках системы приобретенного иммунитета (В-лимфоцитах памяти, маргинальной зоны, трансмембранных В-лимфоцитах и т.д.) и некоторых эпителиальных клетках. Наибольшую роль в патогенезе СКВ играют ТТР7, ТТР8, ТТР9, которые распознают ДНК-, РНК-содержащие аутоантигены, а также способны регулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток и усиливать продукцию цитокинов. Так, повышение уровня ТТР9 было зарегистрировано у пациентов с активной СКВ. Введение агонистов ТТР7 приводило к развитию ВН, повышению содержания антинуклеарных АТ (АНА), АТ к дс-ДНК,

активации аутореактивных В-лимфоцитов [11]. В последнее время ТТР рассматриваются как перспективные терапевтические мишени при СКВ.

Интерфероны 1-го типа

пДК являются основными клетками, продуцирующими ИФН 1-го типа в ответ на инфекции. В основе защитных свойств ИФН, а также их противоопухолевой активности лежит способность усиливать активность участников врожденного иммунитета. Не являясь классическими провоспалительными цитокинами, они способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов [10].

ИФН 1-го типа выполняет ряд функций, приводящих к развитию приобретенного иммунитета и повторному запуску врожденного иммунитета:

- снижает порог активации Т- и В-лимфоцитов;
- индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки;
- активирует мДК;
- привлекает нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, тем самым вызывая воспаление в тканях и повреждение органов.

Как было сказано выше, ИФН 1-го типа способен активировать мДК, вследствие чего вырабатывается ряд цитокинов: APRIL, BlyS, влияющих на рост и дифференцировку В-лимфоцитов, ИЛ6, ИЛ23, ФНОα и способствующих генерации CD4+, CD8+ Т-клеточного ответа (рис. 2) [10].

О повышении уровня ИФН 1-го типа у пациентов с СКВ было известно почти три десятка лет назад, получены многочисленные данные об их активации и участии в патогенезе заболевания. Так, было обнаружено, что у пациентов, получавших ИФНα в качестве терапевтического агента против злокачественных опухолей карциноидного или вирусного гепатита, развивались аутоиммунные явления, в том числе появлялись АТ к дс-ДНК и разворачива-

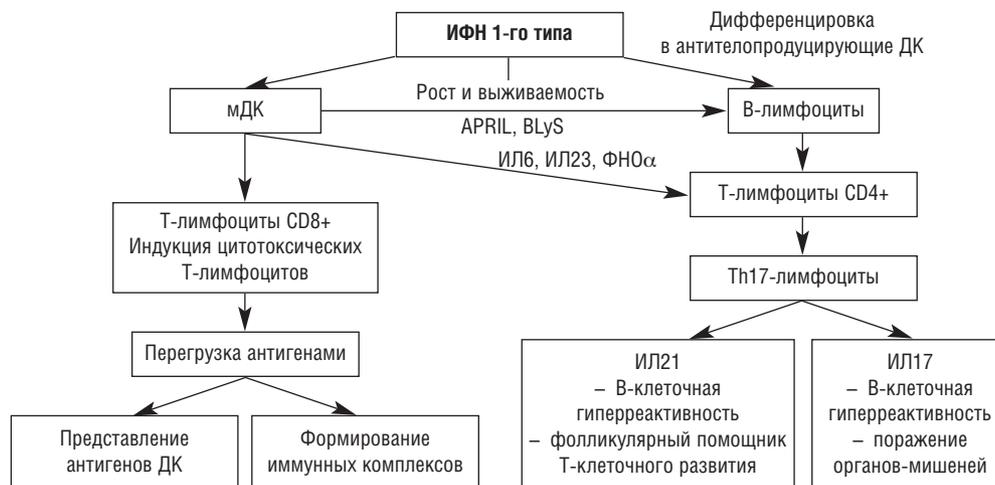


Рис. 2. Клеточные взаимодействия, связанные с ИФН 1-го типа

лась клиническая картина СКВ [12]. После окончания лечения клинические симптомы заболевания обычно исчезали, что позволяет считать ИФН причиной, а не следствием развития СКВ.

Гиперэкспрессия генов, индуцируемых ИФН 1-го типа, коррелирует с активностью СКВ, титром антител, а также способствует выживанию и увеличению гиперактивности В-клеток, ассоциируется с поражением почек и коррелирует с индексом повреждения [4].

Приобретенный иммунитет при системной красной волчанке

Патологические изменения приобретенного иммунитета при СКВ характеризуются потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и развитием аутоиммунитета с нарушением баланса между супрессорными регуляторными Т-клетками (T_{reg}) и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками ($Th1$, $Th17$), которые стимулируют активацию В-клеток, созревание ПК, продукцию ауто-АТ и цитокинов [13].

В-лимфоциты

Под субпопуляциями В-лимфоцитов подразумевают разновидности клеток определенного типа, характеризующиеся наличием устойчивых различий по функциям и связанным с ними молекулярным маркерам (CD). Выделяют три основных вида В-клеток: В1 ($CD5+$), В2 ($CD5-$) и В-клетки маргинальной зоны (MZB) [14].

В процессе развития В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, приобретая на своей по-

верхности молекулы иммуноглобулинов различных классов и определенный набор мембранных CD-антигенов. Выделение поверхностных молекулярных маркеров CD19, CD20, CD38, CD27, IgD позволило определять и классифицировать отдельные субпопуляции В-лимфоцитов. Так, например, распознавание CD27 было полезным для того, чтобы отличить В-клетки памяти от ПК и наивных В-лимфоцитов. Различные субпопуляции В-клеток представлены в табл. 1 [15].

Развитие В-лимфоцитов происходит из полипотентной кроветворной стволовой клетки, с последующей дифференцировкой в общий лимфоидный предшественник → про-В-клетку (появление на поверхности CD19+) → пре-В-клетку (появление на поверхности CD20+) → незрелую В-клетку → транзиторные В-лимфоциты → зрелую (наивную) В-клетку. При контакте с антигеном наивные В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и ПК, которые в свою очередь подразделяются на короткоживущие и долгоживущие. Транзиторные В-лимфоциты могут дифференцироваться в зрелые В-клетки либо в В-клетки маргинальной зоны [15].

В норме В-лимфоциты человека имеют сложный цикл развития, обеспечивающий формирование В-клеточной толерантности к собственным антигенам [16]. По данным Н. Wardemann и соавт. [17], при исследовании В-лимфоцитов было обнаружено, что 55–75% образующихся в организме клеток являются аутореактивными и в дальнейшем удаляются из популяции на стадии незрелой В-клетки. Это достигается при помощи двух механизмов толерантности: «редактирование» В-клеточных рецепторов (ВКР) и клональная делеция (апоптоз) [16]. Нарушение толерантности приводит к формированию аутореактивных клонов В-клеток, синтезирующих АТ к множеству аутоантигенов, среди которых при СКВ доминируют АТ к дс-ДНК. Они могут появляться и накапливаться в организме за несколько лет до развития клинических проявлений СКВ [18]. В конечном результате активированные лимфоциты и иммунные комплексы индуцируют воспалительный процесс в тканях.

В-лимфоциты дифференцируются в ПК, продуцирующие АТ, участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. Возможность презентации антигена В-клетками была доказана в экспериментальных ис-

Таблица 1 Субпопуляции В-лимфоцитов

Субпопуляции	Молекулярные маркеры
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+
Общая популяция В-клеток памяти	CD19+CD27+
«Непереключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD+
«Переключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD-
Короткоживущие ПК	CD19+CD38high+CD20-CD27high
Долгоживущие ПК	CD19+CD138+
Транзиторные В-клетки	CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-

следованиях трансгенных MRL/lpr мышей, у которых количество В-лимфоцитов было в норме и они не синтезировали АТ, тем не менее развивался тяжелый нефрит, морфологически характеризующийся инфильтрацией ткани почек активированными Т-клетками [19].

В настоящее время установлено, что активированные В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов и хемокинов, включая ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ10, ИЛ12, ФНО α , лимфотоксин (ЛТ-альфа), тканевый фактор роста β , костный морфогенный белок 6/7, сосудистый эндотелиальный фактор роста, макрофагальный белок воспаления, ИЛ16 и CXCL13. Цитокины, продуцируемые эффекторными В-лимфоцитами, обладают способностью регулировать пролиферацию и дифференцировку Th1-, Th2-, Th17-лимфоцитов.

В-клетки памяти

В-клетки памяти подразделяются на IgD+/IgM+ (клетки памяти до переключения) и IgD-/IgG+, IgA+ (клетки памяти после переключения, или post-switched). У пациентов с СКВ обнаружено увеличение числа В-клеток памяти в периферической крови. Пока остается неясным, отражает ли преобладание этих клеток потерю процессов периферической толерантности, или это результат повышения активации наивных В-клеток. Независимо от этих соображений, увеличенный пул клеток памяти может способствовать развитию более высокой активности и неблагоприятного течения СКВ. Стимуляция этих клеток происходит по «облегченному» пути (они имеют более низкие пороги активации и обладают гиперответом на различные раздражители, такие как ТПР, ИЛ21, BlyS, ИЛ10, ВКР), а следовательно, приводит к дальнейшей продукции ПК, секретирующих ауто-АТ [20]. В-лимфоциты памяти могут представлять антигены за счет экспрессии ВКР, а также молекул главного комплекса гистосовместимости класса II [14, 21].

Двойные негативные В-клетки

Особый интерес вызывают двойные негативные (CD27-/IgD-) В-лимфоциты, которые были охарактеризованы как активированные В-клетки памяти. У здоровых лиц эти клетки отсутствуют или обнаруживаются в очень малых количествах (<5%). Существенное увеличение их числа коррелирует с развитием СКВ, и они часто представляют собой значительную часть всех В-клеток памяти. Связи двойных негативных В-лимфоцитов с инфекционными заболеваниями не обнаружено [14]. Эти данные были подтверждены в работе С. Wei и соавт. [22]. Они также пришли к заключению, что концентрация этих клеток в крови ассоциировалась с высокой активностью ВН и наличием аутоантител (к дс-ДНК, Sm, рибонуклеопротеину – РНП). А.М. Jacobi и соавт. [20] отмечали повышение уровня двойных негативных В-клеток у пациентов с СКВ, но корреляции с активностью заболевания не прослеживали.

Плазматические клетки

ПК классифицируются на долгоживущие (CD19+CD138+) и короткоживущие (CD19+CD38+) и локализованы преимущественно в селезенке и костном мозге. Особенностью этих клеток является отсутствие на

их поверхности рецептора CD20, который служит основной мишенью для РТМ. После активации часть наивных В-лимфоцитов дифференцируется в короткоживущие ПК (CD19+CD38high+CD20-CD27high), секретирующие АТ к дс-ДНК [5, 14].

Остальные наивные В-клетки развиваются в зародышевых центрах. Конечным результатом является продукция клеток памяти и долгоживущих ПК, которые в свою очередь секретируют АТ к Sm-, Ro-, La-антигенам [14]. Среди цитокинов в качестве ростового фактора для плазмобластов выступает преимущественно ИЛ6 [20, 23]. Долгоживущие ПК попадают в костный мозг и персистируют в организме в течение длительного времени, они практически не чувствительны к анти-В-клеточной терапии. Это можно объяснить следующим: зрелые ПК полностью утрачивают подвижность, а также способность реагировать практически на все внешние стимулы, что обусловлено потерей характерных для В-клеток мембранных молекул — иммуноглобулинов и других компонентов ВКР, молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих молекул [24, 25].

Клинические данные свидетельствуют, что у пациентов, которые были позитивны по АТ к Ro, La и Sm, отмечалось значительно более высокое абсолютное число ПК по сравнению с серонегативными пациентами, а продолжительность СКВ коррелировала с процентным и абсолютным числом долгоживущих ПК. Количество короткоживущих ПК, а также АТ к дс-ДНК коррелировало с активностью заболевания. Уровень циркулирующих субпопуляций В-лимфоцитов (наивные В-клетки, В-клетки памяти и ПК) не зависел от возраста или пола больных, но может быть связан с продолжительностью заболевания [5].

Особенностью, которую следует учитывать при ведении пациентов с СКВ, является изменение В-клеточных субпопуляций при вакцинации или инфекционном заболевании, которое может стать причиной реактивации плазмцитоза [20]. В связи с этим важно отличать увеличение числа ПК за счет инфекционного агента и их гиперпродукцию, вызванную активностью СКВ, что требует дальнейшего изучения.

Т-лимфоциты

Нарушение функции Т-лимфоцитов имеет важное значение в патогенезе СКВ. Различают $\gamma\delta$ T- и $\alpha\beta$ T-клетки, последние подразделяются на четыре субпопуляции, различающиеся по экспрессии корцепторов CD. Две основные из них – CD4+ (преимущественно Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические) Т-лимфоциты. Для выживания Т-лимфоцитов необходим цитокин ИЛ17, а также сигналы от Т-клеточных рецепторов [26, 27].

Как и В-лимфоциты, аутореактивные Т-клетки в организме здорового человека подвергаются апоптозу, это происходит на этапе отрицательной селекции. Нарушение этого механизма (например, в результате мутаций генов, ответственных за индукцию апоптоза) приводит к нарушению запрограммированной гибели клеток и, как следствие, накоплению аутореактивных клонов Т-лимфоцитов, способных распознавать органоспецифические антигены и непосредственно повреждать клетки, на которых они экспрессируются [26]. Нарушение ауто-толерантности также может формироваться в результате периферической анергии выживших Т-лимфоцитов

и при снижении активности регуляторных CD4+ T-клеток (T_{рег}). Неспособность T_{рег} подавлять активированные T-клетки имеет тяжелые последствия при аутоиммунных заболеваниях. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит T_{рег} связан с развитием СКВ, а их адаптивный перенос приводил к замедлению прогрессирования поражения почек и снижению смертности у NZB/WF1 мышей [28].

У больных СКВ также обнаружено снижение процентного содержания CD4+CD25Foxp3+T_{рег}, доказаны корреляция этих изменений с активностью заболевания и их увеличение у пациентов с ремиссией [29]. Опубликованы исследования, в которых было продемонстрировано увеличение числа T_{рег} после использования различных методов лечения, включая терапию глюкокортикоидами (ГК) [30], плазмаферез и применение РТМ [29].

Особую роль в патогенезе СКВ играют T-хелперы (Th) 17, продуцирующие ИЛ21, ИЛ22, ИЛ17. Последний является мощным провоспалительным цитокином. Он участвует в активации T-клеток, способствует выживанию и дифференцировке аутореактивных В-клеток. У пациентов с СКВ увеличивается уровень Th17 в периферической крови, что коррелировало с активностью заболевания [27]. ИЛ17 был выше у пациентов с ВН и ассоциировался с уровнем АТ к дс-ДНК [31]. Источниками ИЛ17 также могут являться T-клетки CD4+, CD8+, CD3 + CD4-CD8- (двойные наготивные), γδT-клетки, NK-клетки [27].

BlyS, APRIL

BlyS и APRIL регулируют активацию и дифференцировку, а также повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток. Они имеют три рецептора – BAFF-R, трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина (ТАС1) и В-клеточный антиген созревания (ВСМА), – каждый из которых по-разному экспрессируется В-клетками в процессе их онтогенеза. BAFF-R экспрессируется всеми зрелыми и В-клетками памяти, подавляется в зародышевых центрах и появляется на ПК [32]. ВСМА экспрессируется исключительно плазмобластами и ПК [33]. ТАС1 экспрессируется В-лимфоцитами после T2-стадии, плазмобластами и ПК, а также на субпопуляциях активированных T-клеток [34].

Выживаемость аутореактивных клонов достигается за счет следующих механизмов. BAFF-R является специфичным для BlyS и приводит к повышению выживаемости В-клеток путем положительной регуляции антиапоптотического белка, а также способствует росту клеток [32, 35]. ТАС1 и ВСМА связываются как с BlyS, так и с APRIL, также противодействуют апоптозу и приводят к переключению классов иммуноглобулинов [24, 36].

BlyS принадлежит к семейству ФНО и экспрессируется на поверхности моноцитов, нейтрофилов, дендритных, стромальных, активированных T-клеток, его продукцию стимулируют ИНФ α и ИЛ10. Он существует в двух формах: связанной с мембраной и свободной растворимой [37]. По данным многих исследований, BlyS является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку В-клеток. Гиперпродукция BlyS может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний за счет генерации плазмобластов из активированных В-клеток памяти путем повышения их выживаемости [24, 38]. Увеличение или снижение синтеза

BlyS может влиять на течение и активность СКВ. Так, в исследовании у BAFF-дефицитных мышей и мышей, подвергнутых воздействию BAFF-нейтрализующими агентами, развитие В-клеток резко снижалось [39]. С другой стороны, у BAFF-трансгенных мышей развивалось аутоиммунное заболевание, напоминающее человеческую СКВ. Повышенная экспрессия BlyS привела к появлению аутоиммунных изменений, таких как производство ауто-АТ к ядерным антигенам, отложение иммунных комплексов в почках, также отмечались протеинурия, увеличение селезенки, лимфатических узлов, гипергаммаглобулинемия [39–41].

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BlyS в сыворотке крови [42], которое коррелировало с концентрацией АТ к дс-ДНК и динамикой активности заболевания [43, 44]. Другие авторы корреляции между уровнем цитокина и индексом активности СКВ не находили [45].

BAFF-R экспрессируется на некоторых T-клетках и может модулировать активацию T-клеток и способствовать производству ИФН γ и ИЛ17. Исследования на мышах доказали, что отсутствие BAFF-R на T-клетках непосредственно ингибирует их активацию и снижает секрецию ИФН γ [46].

В работе A. Davidson [45] установлен провоспалительный эффект BlyS при СКВ, реализуемый посредством стимуляции ДК, поддержания выживания моноцитов, а также их дифференцировки в активированные макрофаги. Активированные моноциты и ДК экспрессируют внутриклеточный ТАС1, но экспрессия ТАС1 на клеточной поверхности может быть индуцирована и при воспалительных состояниях [47]. Это позволяет ДК и моноцитам активировать и привлекать иммунные клетки, а также непосредственно повышает провоспалительную активность T-клеток (BAFF костимулирует активированные T-клетки). BlyS часто экспрессируется в органах-мишенях при аутоиммунных заболеваниях и может способствовать усилению тканевого воспаления.

Данные о роли и влиянии BlyS на развитие СКВ послужили обоснованием для выбора этого цитокина в качестве мишени для терапии.

Несмотря на удобство использования BlyS в качестве мишени для анти-В-клеточной терапии, нельзя не отметить сложности в определении его влияния на развитие и течение СКВ, так как уровень BlyS может меняться под воздействием различных факторов в процессе лечения. Так, использование высоких доз ГК приводит к заметному снижению (до нормальных значений) уровня BlyS в сыворотке крови [43]. Это явление может быть обусловлено прямым воздействием ГК на транскрипцию генов этого цитокина или снижением повышенной экспрессии генов, индуцированных ИФН 1-го типа, который, как было сказано выше, увеличивает продукцию BlyS. При развитии гломерулонефрита может увеличиться выделение BlyS с мочой, что также приводит к снижению его уровня в плазме [44].

Роль APRIL в патогенезе ревматических заболеваний представляется менее значимой и ясной. Так, С.О. Jacob и соавт. [48] продемонстрировали в опыте на мышах отсутствие существенного влияния APRIL на патогенез СКВ, что подтверждалось отсутствием корреляций с течением и клиническими проявлениями болезни. А комбинирован-

ное подавление APRIL и BlyS с помощью TACI-Ig сопровождалось усилением иммуносупрессии без повышения терапевтической эффективности препарата.

С другой стороны, в исследованиях W. Treamtrakanpon и соавт. [49] на основании выявленной корреляции между уровнем APRIL в сыворотке и степенью тяжести нефрита (а также уровнем протеинурии) при СКВ были сделаны выводы, что повышение концентрации APRIL может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования тяжелых случаев ВН. Однако другие авторы не обнаружили этой взаимосвязи и подчеркивали, что эктопическая экспрессия APRIL, в отличие от BAFF-трансгенных мышей, не вызывает развития симптоматики СКВ [50]. В исследовании G. Boghdadi и соавт. [52] уровень APRIL в сыворотке у пациентов с СКВ был значительно выше, чем у здоровых людей, причем у пациентов с артритом, поражением слизистых оболочек и протеинурией отмечались наиболее высокие уровни этого цитокина. Наблюдалась также положительная корреляция уровня APRIL со значением SLEDAI и содержанием АТ к дс-ДНК. Одновременно было зарегистрировано увеличение концентрации ИЛ17 и ИФН γ (участвуют в активации APRIL).

Интерлейкин 6

Активированные В-лимфоциты могут секретировать провоспалительные цитокины, такие как ИЛ6 и ИЛ4. ИЛ6 – провоспалительный цитокин широкого действия с молекулярной массой 19–34 кДа. ИЛ6 также вырабатывают моноциты, макрофаги, эндотелиальные, эпителиальные, глиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты, Т-лимфоциты типа Th2, а также некоторые опухолевые клетки. Его синтез индуцируется ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , ИФН и подавляется ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13 [52].

Роль ИЛ6 в патогенезе СКВ заключается в его влиянии на множество звеньев воспалительного процесса. Он индуцирует рост и дифференцировку Th17-клеток [27], а также дифференцировку цитотоксических Т-клеток. ИЛ6 вместе с другими цитокинами участвует в созревании стволовых клеток костного мозга, является активатором нейтрофилов и стимулирует выработку тромбоцитов из мегакариоцитов, а также является индуктором макрофагов и дифференциации остеокластов, модулирует миграцию ДК. ИЛ6 с ИЛ1 и ФНО α участвует в индукции лихорадки и синтезе острофазовых белков, таких как сывороточный амилоид А, С-реактивный белок (СРБ), α -1-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин. Он также обладает противовоспалительным действием [23].

Но для патогенеза СКВ имеет значение, прежде всего, его влияние на развитие аутореактивных В-клеток путем обеспечения обратной стимулирующей сигнальной связи, в результате чего происходит поликлональная активация В-лимфоцитов и последующая дифференцировка в зрелые ПК, синтезирующие ауто-АТ [23]. У пациентов с активной СКВ и поражением почек увеличивается уровень ИЛ6 в сыворотке крови и моче [53, 54], причем его уровень в сыворотке крови положительно коррелирует с активностью заболевания и содержанием АТ к дс-ДНК [55].

Немаловажную роль ИЛ6 играет в повреждении органов и систем при СКВ. В нескольких исследованиях было выдвинуто предположение, что повышенная его экскреция с мочой у больных СКВ может быть маркером ак-

тивного ВН [53, 56]. ИЛ6 может экспрессироваться в клубочках почек у больных с явлениями ВН. Участие этого цитокина в повреждении почек было доказано в исследованиях на мышиных моделях. У NZB/W мышей введение рекомбинантного человеческого ИЛ6 увеличивает продукцию АТ к дс-ДНК В-клетками и приводит к быстрому формированию тяжелой формы мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [57]. У цитокин-дефицитных MRL/LPR мышей наблюдалось значительное уменьшение инфильтрации почек макрофагами, снижение осадения IgG и С3, а также уменьшение числа CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитов [59]. Следует отметить, что обнаружено значительное снижение прогрессирования протеинурии, уровня АТ к дс-ДНК и смертности у BWF мышей, которые регулярно получали лечение АТ к ИЛ6 либо к его рецептору [59, 60]. Содержание ИЛ6 в спинномозговой жидкости было повышено у пациентов с психоневрологическими проявлениями [61, 62], но не у больных с нейролюпусом [63]. Пациенты с синовитами (19%) и деформацией суставов (11%) имели высокие титры этого цитокина, и такое увеличение коррелировало с показателями СОЭ, уровнем АТ к дс-ДНК, но не СРБ [64].

Блокирование ИЛ6 и его рецепторов приводит к остановке дифференцировки В-лимфоцитов, снижению концентрации АТ к дс-ДНК и уменьшению выраженности клинических симптомов СКВ, действуя на воспалительные процессы как системно, так и локально [12]. Таким образом, ИЛ6 является потенциальной терапевтической мишенью и биомаркером для мониторинга активности заболевания и ответа на терапию, направленную на предотвращение повреждения почек и суставов при СКВ.

Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки

Главной задачей ведения пациентов с СКВ служит лечение до достижения цели: ремиссии или минимальной клинической активности заболевания, а также пролонгирование положительного эффекта.

Основой терапии СКВ являются ГК, которые с момента их внедрения в 50-х годах прошлого века привели к увеличению выживаемости и радикальному снижению ранней летальности у больных СКВ. Тем не менее длительное использование ГК может сопровождаться серьезными неблагоприятными реакциями, которые связаны с влиянием этих препаратов на костно-мышечную систему, гомеостаз, эндокринные железы, сердечно-сосудистую систему и др. Назначение цитостатиков: циклофосфана (ЦФ), микофенолата мофетила, азатиоприна и др., а также применение пульс-терапии ЦФ и ГК позволяет значительно уменьшить частоту обострений заболевания, улучшить отдаленную выживаемость и эффективно купировать угрожающие состояния, развивающиеся у больных СКВ [65]. Наиболее восприимчивыми к иммуносупрессивной терапии (азатиоприн, ЦФ) являются наивные В-клетки [5]. В то же время применение высоких доз ГК и ЦФ ассоциируется с повышением риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени ограничивает их назначение при СКВ [66].

Применение ГИБП позволяет существенно повысить эффективность лечения аутоиммунных ревматических заболеваний [7]. В последнее время появляются новые ГИБП, ориентированные на различные мишени: ИФН 1-го типа, ИЛ6, ВКР и т. д.

Терапевтический эффект анти-В-клеточных препаратов обусловлен деплецией аутореактивных В-клеток, продуцирующих ауто-АТ к собственным антигенам. Определение влияния различных групп препаратов на разные субпопуляции В-лимфоцитов имеет важное значение для подбора терапии и раннего прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Учитывая ведущую роль В-лимфоцитов в развитии СКВ, В-клеточная деплеция кажется наиболее привлекательным средством для подавления активности болезни.

Существуют различные механизмы действия анти-В-клеточных препаратов (табл. 2): нейтрализация факторов выживания BAFF и APRIL (БЛМ, табалумаб, атацицепт), деплеция В-клеток с использованием моноклональных АТ (МАТ), направленных на CD19 (MEDI-551, MDX-1342), CD20 (РТМ, окрелизумаб), CD22 (эпратузумаб) [67–69]. Для лечения СКВ используются также препараты, влияющие на Т-лимфоциты (абатацепт, который избирательно блокирует стимуляцию Т-клеток и имеет молекулярный маркер CD28, не затрагивая другие пути, играющие важную роль в обеспечении протективного иммунного ответа) и цитокины, а именно ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), блокирование ИФН 1-го типа (сифалимуаб) и др., направленные на лечение аутоиммунных заболеваний и активно используемые в настоящее время или находящиеся в разработке [70–72].

Ритуксимаб

Впервые CD20 появляется на стадии пре-В-клетки, далее экспрессируется на мембране зрелых (наивных) В-клеток и В-клеток памяти. На ПК и плазмобластах

CD20 отсутствует [73]. Таким образом, применение РТМ приводит к деплеции зрелых В-клеток, но регенерация и синтез иммуноглобулинов резидуальными ПК сохраняется. По данным литературы, РТМ вызывает практически полную деплецию В-клеток в крови, частичную – в костном мозге и лимфатических узлах [73, 74]. Ее продолжительность при СКВ после стандартного курса терапии составляет в среднем 4–6 мес [15]. Резидуальные CD19+ клетки в период их выраженной деплеции представляют собой преимущественно В-клетки памяти и ПК, что может объяснять периодически сохраняющиеся повышенные титры ауто-АТ после терапии ГИБП [67]. У некоторых пациентов с длительным подавлением плазмобластов и клиническим ответом также сохранялись высокие титры АТ к дс-ДНК, что, возможно, указывает также на важность В–Т-клеточного взаимодействия [75].

На фоне терапии РТМ наблюдается снижение уровня АТ к дс-ДНК, АТ к кардиолипину IgG и IgM, АТ к С1q за счет подавления В-клеток памяти и зрелых В-лимфоцитов, продуцирующих короткоживущие ПК. Долгоживущие ПК, являющиеся источниками АТ к Sm, Ro, La, РНП, длительно персистируют в организме, и они менее чувствительны к анти-В-клеточной терапии [24]. Отсутствие антител к РНП, Sm, Ro, La в сыворотках больных СКВ служит предиктором выраженного снижения уровня АТ к дс-ДНК, увеличения концентрации С3 [76].

С иммунологической точки зрения эффективность анти-В-клеточной терапии оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [15]. Во многих исследо-

Таблица 2 ГИБП и биологические мишени при СКВ

Мишени	ГИБП	Молекула	Клинические исследования	Механизм действия	Результаты
CD20	РТМ	МАТ к CD20	РКИ: EXPLORER, LUNAR	Апоптоз или лизис В-клеток	Эффективность по сравнению с плацебо не доказана Отрицательные результаты (нарастание инфекционных осложнений)
	Окрелизумаб	МАТ к CD20	РКИ: BEGIN; BELONG, III фаза	Апоптоз или лизис В-клеток	
CD22	Эпратузумаб	МАТ к CD22	EMBLEM, EMBODY, III фаза	Модуляция функции В-клеток, частичный апоптоз	Через 12 нед превосходит плацебо. Исследование продолжается
BAFF/APRIL	Белимуаб	МАТ к BLyS	BLISS-52	Блокирование растворимого BLyS и его связывания с В-клетками	Доказана эффективность по сравнению с плацебо. Зарегистрирован FDA и EMA Исследование продолжается
	Табалумаб	Человеческое МАТ к BLyS	ILLUMINATE-2, III фаза	Блокирование растворимого и связанного BLyS	Досрочно прекращены из-за развития побочных эффектов (высокий риск инфекционных осложнений) Продолжается
	Атацицепт	Рекомбинантная молекула TACI-Ig	РКИ III	Ингибция активации В-клеток цитокинами BLyS и APRIL	
	Блисибимод	МАТ к BLyS	РКИ CHABLIS-SC2	Ингибция BLyS	
T-лимфоциты CD28	Абатацепт	CTL4-Ig	РКИ III фазы: пациенты с полиартритом, серозитом, перикардитом, эритемой	Блокирование стимуляции Т- и В-лимфоцитов	Продолжается после неудачи при ВН
ИЛ6	ТЦЗ	МАТ к рецепторам ИЛ6Р	РКИ I фазы: пациенты со средней/тяжелой степенью СКВ	Блокирование рецепторов ИЛ6	Продолжается Улучшение через 12 нед
ИФН 1-го типа	Сифалимуаб	МАТ к ИФН α	РКИ IIb фазы: NCT01283139	Блокирование ИФН α	Продолжается
	Ронтализумаб	Рекомбинантные АТ к ИФН α	РКИ II фазы	Блокирование ИФН α	Продолжается. Улучшение: снижение активности, уменьшение дозы ГК к 24-й неделе

Примечание. FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, EMA – Европейское агентство лекарственных средств, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

ваниях было доказано, что изначальное отсутствие ответа у пациентов с СКВ было связано с неполным удалением В-лимфоцитов [7, 77, 78], в то время как полная деплеция после одного или нескольких курсов приводила к стойкому клиническому эффекту [76, 79, 80]. Более короткий период В-клеточной деплеции наблюдается у пациентов с высоким базальным уровнем аутореактивных В-лимфоцитов [81].

Сроки, в течение которых происходит рецидив СКВ, могут быть предсказаны по уровню субпопуляций В-клеток памяти и плазмобластов после инфузии РТМ. Е.М. Vital и соавт. [75] обратили внимание на то, что рецидив заболевания не происходил вплоть до начала их репопуляции. J.H. Anolik и соавт. [82] продемонстрировали результаты исследований, в которых стойкий клинический ответ был связан с неполным восстановлением В-клеток памяти. Эти лимфоциты могли сохраняться на низком уровне в течение нескольких лет, что приводило к уменьшению количества ПК, синтезирующих ауто-АТ. При дальнейшем наблюдении, через 1 год после инфузии РТМ, происходило нарастание доли наивных В-клеток [67].

Таким образом, клиническая эффективность РТМ во многом зависит от изначального уровня В-лимфоцитов, степени и длительности деплеции, скорости восстановления В-клеток памяти и плазмобластов.

Белимуаб

БЛМ — полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1 λ), предотвращающие взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов. Показаниями для назначения БЛМ при СКВ являются высокая/умеренная активность заболевания, наличие выраженных иммунологических нарушений (положительные результаты определения антиядерного фактора и/или АТ к дс-ДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии.

Лечение БЛМ приводит к снижению числа наивных и переходных В-клеток с умеренным снижением количества ПК [83], что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза ауто-АТ [84]. В экспериментальных исследованиях было показано, что максимальное снижение числа плазмоцитов достигается на 13–26-й неделе лечения, однако эти явления были обратимыми (через 5 мес после отмены препарата) [85]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в ауто-АТ-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ21, ИЛ17 и др., — которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ.

Терапия высокими дозами ГК приводит к заметному сокращению (до нормальных значений) уровня ВАФФ в сыворотке крови. Попытки снижения дозы препарата у части больных могут приводить к рецидиву СКВ за счет увеличения уровня BlyS. Таким образом, назначение ингибиторов BlyS позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания, а также способствует предотвращению нежелательных явлений, обусловленных системным действием последних [86]. Эти данные были подтверждены в исследованиях, где группе пациентов, получавших

БЛМ, удалось уменьшить дозу преднизолона без проявлений рецидива заболевания на 60–96% по сравнению с плацебо [43, 87].

Результаты исследований на нескольких различных аутореактивных В-клеточных трансгенных моделях свидетельствуют о том, что эффект избыточной продукции ВАФФ на селекцию наивных В-клеток может быть переменными, и не все аутореактивные В-клетки одинаково чувствительны к ингибированию BlyS [88, 89]. Помимо этого уровень BlyS в крови может изменяться в зависимости от различных факторов, которые были описаны выше. Это указывает на то, что БЛМ может быть неэффективным у ряда больных, и на настоящий момент сохраняется проблема выявления пациентов, которые будут наиболее чувствительны к анти-BlyS-терапии.

Двойная анти-В-клеточная терапия

Как известно, механизмы действия РТМ и БЛМ различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-клеток. Напомним, что к РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, но не ПК; в свою очередь БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и ПК, а также на В-клетки маргинальной зоны [90]. Терапия РТМ приводит к деплеции В-клеток, однако одновременно с этим через 3–4 мес в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS [91]. Повышение уровня ВАФФ на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания ВАФФ после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов ВАФФ [92].

Различные перекрывающиеся друг друга механизмы способствуют более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток. В экспериментах на (NZB/NZW)F1 мышках лечение коротким курсом (4 нед) комбинацией АТ к CD20 и BlyS обеспечивает лучший эффект по сравнению с монотерапией [25, 90]. Так, Wei Yu Lin и соавт. [25] на основании проведенных исследований сделали следующие выводы:

- 1) двойная анти-В-клеточная терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ;
- 2) достигается наиболее эффективная деплеция тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток, включая В-клетки маргинальной зоны, плазмобласты и ПК;
- 3) снижается содержание широкого спектра ауто-АТ, включая несколько изоформ IgG;
- 4) уменьшается инфильтрация почек активированными Т-клетками.

T. Kraaij и T.W. Huizinga [21] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием ВН (суточная протеинурия 8 и 9,8 г/сут соответственно) была выполнена инфузия РТМ с последующим ведением больного на терапии БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии (0,9 и 1,5 г/сут), увеличение содержания С3- и С4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дс-ДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI 4–6).

Тоцилизумаб

ТЦЗ (актемра) представляет собой гуманизированные МАТ (IgG₁), которые, связываясь с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ6, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. Ввиду наличия подтвержденных данных о влиянии ИЛ6 на развитие аутореактивных В- и Т-лимфоцитов при СКВ, а также корреляции активности заболевания с уровнем этого цитокина вызывает огромный интерес возможность применения ТЦЗ в лечении СКВ [72].

В исследовании по применению ТЦЗ 16 пациентов с легкой и умеренной степенью активности СКВ (индекс активности SELENA-SLEDAI в пределах от 3 до 10) получали одну из трех доз препарата (2, 4 или 8 мг/кг) каждые 2 нед в течение 12 нед. Уменьшение активности заболевания (снижение индекса активности на 4 балла и более) наблюдалось у 8 из 16 пациентов, артрит купирован у всех семи имевших его больных. Уменьшения протеинурии не отмечалось ни в одном случае. В иммунологическом анализе крови обнаружено снижение уровня АТ к ds-ДНК и IgG с одновременным снижением числа циркулирующих ПК. Уровни других антител (АНА, АТ к SSa, SSb, кардиолипину) не изменялись. Терапия ТЦЗ также привела к снижению концентрации С3, С4 и продуктов активации комплемента, iC3b и C5b-9 (терминального комплекса активации). У 11 из 16 больных за 5-месячный срок наблюдения зарегистрированы инфекционные осложнения, десяти из них потребовалось системное применение антибиотиков или противовирусных препаратов. На фоне терапии ТЦЗ отмечено дозозависимое снижение абсолютного количества нейтрофилов [79].

В другом исследовании 15 пациентов с легкой и умеренной степенью активности СКВ также получали инфузии ТЦЗ 1 раз в 2 нед в течение 12 нед. На фоне лечения наблюдалось снижение числа активированных Т-, В-клеток, CD27^{high}CD38^{high}IgD⁻ (короткоживущих) плазмобластов, ПК и (IgD-CD27⁺) «переключенных» В-клеток памяти, IgG⁺ В-клеток памяти, в то время как число наивных В-клеток увеличивалось [80].

Были получены интересные данные по применению ТЦЗ у пациента с рефрактерной к базовой терапии СКВ с массивным перикардитом. Препарат вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед, в результате лечения достигнуто значительное уменьшение количества жидкости в полости перикарда [93].

Исходя из полученных результатов исследований, можно сделать выводы, что ТЦЗ является новым перспективным препаратом для лечения СКВ, однако повышенный риск инфекций осложняет его использование. Представляется очевидной необходимость дальнейших исследований по изучению эффективности ТЦЗ при СКВ с выявлением потенциального субтипа ответивших на лечение.

Ингибиторы интерферона 1-го типа

В последнее время появился огромный интерес к изучению роли ИФН 1-го типа в развитии СКВ. ИФН 1-го типа запускает множество звеньев, участвующих в патогенезе заболевания. Эти данные позволяют рассматривать данный цитокин как возможную мишень для терапии ГИБП. На настоящий момент проходят РКИ нескольких препаратов, ориентированных на подавление ИФН, включая АТ к ИФН α – сифалимумаб (Пв фаза),

ронтализумаб (Пв фаза), AGS-009 (I фаза), антагонист рецептора ИФН 1-го типа анифролумаб (II фаза), конъюгат ИФН α 2b и гемоцианина – ИФН-киноид (II фаза). Первые результаты свидетельствуют о безопасности данных препаратов, отсутствии увеличения риска тяжелых вирусных инфекций. По данным РКИ I фазы, сифалимумаб дозозависимым способом подавлял гиперэкспрессию генов, индуцируемых ИФН, и концентрацию нескольких «провоспалительных» цитокинов. Ронтализумаб при сравнении индекса ответа на терапию и VILAG был неотличим от плацебо, однако в группе пациентов, имевших изначально низкий уровень ИФН-зависимых генов, наблюдалось снижение частоты обострений [72, 94]. Исследования продолжаются.

Заключение

В настоящее время при СКВ выявлено множество иммунопатологических нарушений: дефекты активации Т- и В-клеток, нетоза, апоптоза, синтез ауто-АТ и провоспалительных цитокинов. Большинство достижений и надежд современной фармакотерапии СКВ связано с разработкой ГИБП, оказывающих целенаправленное воздействие на конкретные звенья патогенеза.

Актуальной задачей современной ревматологии является поиск новых чувствительных и специфичных биомаркеров, которые можно использовать в качестве потенциальных терапевтических мишеней лечения СКВ и для мониторинга и прогнозирования эффективности ГИБП.

Накапливаются данные экспериментальных исследований, которые доказывают ключевую роль В-лимфоцитов, продуцирующих АТ. Подавление В-клеточного звена аутоиммунитета приводит к значительному снижению клинико-иммунологической активности заболевания и длительной ремиссии. Однако не всегда, используя стандартные дозы для, казалось бы, схожих проявлений СКВ, можно добиться стойкого клинического эффекта. Таким образом, несмотря на современные успехи в терапии СКВ, остаются не до конца изученными многие вопросы: от чего зависит недостаточная эффективность ГИБП у отдельных пациентов, как добиться стойкого клинического эффекта и длительной ремиссии, в какой момент можно предсказать появление обострения заболевания для своевременного усиления терапии.

Ответы на эти вопросы можно получить при детальном исследовании субпопуляций В-лимфоцитов до назначения ГИБП и в динамике на фоне лечения. Изучение влияния анти-В-клеточных препаратов на определенные субпопуляции В-лимфоцитов позволит прогнозировать будущий ответ на терапию, предупредить рецидив заболевания, подобрать адекватную терапию для наиболее эффективно подавления аутоиммунного процесса.

Таким образом, полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения субпопуляций В-лимфоцитов при СКВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
2. Dai C, Deng Y, Quinlan A, et al. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol.* 2014;0:87-96. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.004 PMC4274270
3. Dorner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(2):68-70. doi: 10.1038/nrrheum.2011.200
4. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, et al. Neutrophil mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine SLE. *J Immunol.* 2014;192(3):906-18. doi: 10.4049/jimmunol.1302112. Epub 2013 Dec 30.
5. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27(high) plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1332-42. doi: 10.1002/art.10949
6. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology.* 2005;44:1542-5. doi: 10.1093/rheumatology/kei080
7. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9. doi: 10.1002/art.20430
8. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
9. Kim JM, Park SH, Kim HY, et al. A plasmacytoid dendritic cells type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol.* 2015;16:14158-70. doi: 10.3390/ijms160614158
10. Podolska MJ, Biermann MH, Maueröder C, et al. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res.* 2015;8:161-71. doi: 10.2147/JIR.S70325. eCollection 2015. Review.
11. Ma K, Li J, Fang Y, et al. Roles of B cell-intrinsic TLR signals in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015;16:13084-105. doi: 10.3390/ijms160613084. Review.
12. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoid tumors during interferon-alpha treatment. *Acta Oncol.* 1991;30(4):537-40. doi: 10.3109/02841869109092414
13. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights.* 2014;5(2):33-45. doi: 10.1007/s13317-014-0058-y. eCollection 2014.
14. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. Review. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
15. Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8-45 [Alexandrova EN, Novikov AA, Soloviev SK, et al. B-cells in autoimmune rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaja terapija v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8-45].
16. Halverson R, Torres RM, Pelanda R. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nature Immunology.* 2004;5(6):645-50. doi: 10.1038/ni1076
17. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science.* 2003;301(5638):1374-7. doi: 10.1126/science.1086907
18. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933
19. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med.* 1999;189:1639-48. doi: 10.1084/jem.189.10.1639
20. Jacobi AM, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1762-73. doi: 10.1002/art.23498
21. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology.* 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
22. Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007;178:6624-33. doi: 10.4049/jimmunol.178.10.6624
23. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:339-43. doi: 10.1191/0961203304lu1023oa
24. Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest.* 2003;112(2):286-97. doi: 10.1172/JCI118025
25. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
26. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2014;2014:419029. doi: 10.1155/2014/419029. Epub 2014 Apr 23.
27. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):444-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349a255
28. Scalapino KJ, Tang Q, Bluestone JA, et al. Suppression of disease in New Zealand black/New Zealand white lupus-prone mice by adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells. *J Immunol.* 2006;177(3):1451-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.1451
29. Торгашина АВ, Быковская СЮ, Соловьев СК и др. Т-регуляторные клетки при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):50-9 [Torgashina AV, Bykovskaya SY, Soloviev SK, et al. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):50-9 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1313
30. Торгашина АВ. Взаимосвязь содержания Т-регуляторных клеток, уровня сывороточных аутоантител у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):3-9 [Torgashina AV. Relationship of T regulatory cells content, activity and serum autoantibodies level in patients with systemic lupus erythematosus receiving rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(2):3-9 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-452
31. Wen Z, Xu L, Xu W, et al. Interleukin-17 expression positively correlates with disease severity of lupus nephritis by increasing anti-double-stranded DNA antibody production in a lupus model induced by activated lymphocyte derived DNA. *PLoS One.* 2013;8(3):58161. doi: 10.1371/journal.pone.0058161. Epub 2013 Mar 5.
32. Thompson JS, Bixler SA, Qian F. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science.* 2001;293:2108-11. doi: 10.1126/science.1061965

33. Gras MP, Laabi Y, Linares-Cruz G, et al. BCMAp: an integral membrane protein in the Golgi apparatus of human mature B lymphocytes. *Int Immunol.* 1995;7:1093-106. doi: 10.1093/intimm/7.7.1093
34. Von Bulow GU, Bram RJ. NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science.* 1997;278:138-41. doi: 10.1126/science.278.5335.138
35. Yan M, Brady JR, Chan B, et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol.* 2001;11:1547-52. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00481-X
36. Mackay F, Figgitt WA, Saulep D, et al. B-cell stage and context-dependent requirements for survival signals from BAFF and the B-cell receptor. *Immunol Rev.* 2010;237:205-25. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00944.x
37. Treml JF, Hao Y, Stadanlick JE, et al. The BLyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys.* 2009;53(1):1-16. doi: 10.1007/s12013-008-9036-1. Epub 2008 Nov 26.
38. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
39. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med.* 1999;190(11):1697-710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
40. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3370-5. doi: 10.1073/pnas.97.7.3370
41. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature.* 2000;404:995-9. doi: 10.1038/35010115
42. Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, et al. BLyS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: Clinical and Serological Correlation. *IMAJ.* 2014;16:491-6.
43. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
44. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678
45. Davidson A. The Rationale for BAFF Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(4): 295-302. doi: 10.1007/s11926-012-0258-2
46. Scapini P, Hu Y, Chu CL, et al. Myeloid cells, BAFF, and IFN- γ establish an inflammatory loop that exacerbates autoimmunity in Lyn-deficient mice. *J Exp Med.* 2010;207:1757-73. doi: 10.1084/jem.20100086. Epub 2010 Jul 12.
47. Chang SK, Mihalcik SA, Jelinek DF. B lymphocyte stimulator regulates adaptive immune responses by directly promoting dendritic cell maturation. *J Immunol.* 2008;180:7394-403. doi: 10.4049/jimmunol.180.11.7394
48. Jacob CO, Guo S, Jacob N. Dispensability of APRIL to the development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1610-9. doi: 10.1002/art.33458
49. Treantrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R252. doi: 10.1186/ar4095
50. Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: that is the question! *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):107. doi: 10.1186/ar4160
51. Boghdadi G, Elewa EA. Increased serum APRIL differentially correlates with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2014;34(9):1217-23. doi: 10.1007/s00296-014-3020-4. Epub 2014 Apr 21.
52. Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus – from bench to bedside. *Nephrology.* 2013;18(4):243-55. doi: 10.1111/nep.12047
53. Iwano M, Dohi K, Hirata E. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 1993;40:16-21.
54. Tsai CY, Wu TH, Yu CL. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron.* 2000;85:207-14. doi: 10.1159/000045663
55. Gröndal G, Gunnarsson I, Rönnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:565-70.
56. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):138-50. doi: 10.1007/s12016-010-8197-z
57. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol.* 1994;144:927-37.
58. Cash H, Relle M, Menke J, et al. Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Fas^{lpr} mice: The IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37:60-70. doi: 10.3899/jrheum.090194. Epub 2009 Dec 1.
59. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, et al. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol.* 1998;112(3):397-402. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00612.x
60. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest.* 1994;94:585-91. doi: 10.1172/JCI117373
61. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1319-23. doi: 10.1007/s10067-009-1226-8. Epub 2009 Jul 12.
62. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, et al. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:551-6. doi: 10.1186/ar1228. Epub: 2004 Sep 23.
63. Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1242-50. doi: 10.1002/art.22451
64. Eilertsen GO, Nikolaisen C, Becker-Merok A, et al. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(6):607-13. doi: 10.1177/0961203310392432. Epub 2011 Mar 21.
65. Vasoo S, Hughes GRV. Perspectives on the changing face of lupus mortality. *Autoimmun Rev.* 2004;3:415-7. doi: 10.1016/j.autrev.2004.06.005
66. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1475-82. doi: 10.1002/art.1780390906
67. Anolik JH, Barnard J, Cappione A. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3580-90. doi: 10.1002/art.20592
68. Левицки А, Линдео С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):223-39 (In Russ.)].

69. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
70. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;7(3):33-40 [Aseeva EA, Solovuyev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):33-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-11
71. Paran D, Naparstek Y. Is B cell-targeted therapy effective in systemic lupus erythematosus? *Isr Med Assoc J*. 2015;17(2):98-103. Review.
72. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovuyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
73. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev*. 2010;237:264-83. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00945.x
74. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2377-86. doi: 10.1002/art.22019
75. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1002/art.30466
76. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub: 2009 Nov 27.
77. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1724-31. doi: 10.1136/ard.2007.083162. Epub: 2008 Feb 4.
78. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:83. doi: 10.1186/ar1954. Epub: 2006 May 5
79. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus – safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-52. doi: 10.1002/art.27221
80. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):118-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201310. Epub 2012 Aug 2.
81. Vällerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol*. 2007;122:62-74. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016. Epub 2006 Oct 13.
82. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
83. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
84. Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3253-65. doi: 10.1002/art.11299
85. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamics and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006;91:586-99. doi: 10.1093/toxsci/kfj148. Epub: 2006 Mar 3.
86. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnjak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):13-9 (In Russ.)].
87. Zouali M, Uy EA. Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs*. 2013;27:225-35. doi: 10.1007/s40259-013-0031-8
88. Huang W, Moisini I, Bethunaikkan R, et al. BAFF/APRIL inhibition decreases selection of naive but not antigen-induced autoreactive B cells in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6571-80. doi: 10.4049/jimmunol.1101784. Epub 2011 Nov 18.
89. Nikbakht N, Migone TS, Ward CP, et al. Cellular competition independent of BAFF/B lymphocyte stimulator results in low frequency of an autoreactive clonotype in mature polyclonal B cell compartments. *J Immunol*. 2011;187:37-46. doi: 10.4049/jimmunol.1003924. Epub 2011 Jun 1.
90. Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2443-57. doi: 10.1002/art.27515
91. Vällerskog T, Heimbü rger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:167. doi: 10.1186/ar2076
92. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, 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. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772. Epub 2006 Oct 13
93. Kamata Y, Minota S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012. doi: 10.1136/bcr-2012-007834
94. Mathian A, Hie M, Cohen-Aubart F, et al. Targeting interferons in systemic lupus erythematosus: current and future prospects. *Drugs*. 2015;75(8):835-46. doi: 10.1007/s40265-015-0394-x