

Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 09.10.18

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и аутоиммунных заболеваний другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют Толл-подобные рецепторы, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли антиген-презентирующих клеток; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При аутоиммунных заболеваниях наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам В-регуляторных, Т-регуляторных, фолликулярных Т-хелперных и дендритных клеток. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами аутоиммунных заболеваний и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге аутоиммунных заболеваний. Ее эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, в отношении совершенствовании стратегии терапии аутоиммунных ревматических болезней.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания; В-клетки; ритуксимаб; белимумаб; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-548.

PROSPECTS FOR ANTI-B-CELL THERAPY IN RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.^{1,2}

Impaired B-cell immunological tolerance plays a central role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases and autoimmune diseases of another nature. B-cells link innate and acquired immunity: they express Toll-like receptors that respond to danger signals; act as antigen-presenting cells; induce an antigen-specific immune response; determine the development of immunological memory; and synthesize a wide range of cytokines that regulate (stimulate or suppress) an immune response and inflammation. In autoimmune diseases, there are metabolic and B-cellular signaling disturbances that lead to defects in B-regulatory, T-regulatory, follicular T-helper, and dendritic cells. B-cells synthesize organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies that are biomarkers for autoimmune diseases and play an important role in their immunopathogenesis. Anti-B-cell therapy that causes B-cell depletion in blood and target organs is effective in a wide range of autoimmune diseases. Its efficiency is determined by various mechanisms, such as suppression of pathogenic autoantibody synthesis; modulation of the function of B-cells (antigen presentation, cytokine synthesis, and costimulation), T-lymphocytes and dendritic cells. Further study of a strategy for targeted anti-B-cell therapy, mechanisms of action, and new targets is important for the progress of modern rheumatology to improve the treatment strategy of autoimmune rheumatic diseases.

Keywords: autoimmune diseases; B-cells; rituximab; belimumab; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus.

For reference: Nasonov E.L. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):539-548 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний (АИЗ) человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI в. [1, 2]. Согласно статистическим данным, только в США насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих различными АИЗ, развитие которых приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов молодого и среднего возраста [3]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные

с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении АИЗ был достигнут в середине XX в. и связан с широким внедрением глюкокортикоидной (ГК), а позднее — цитотоксической терапии. Однако у многих пациентов терапия ГК и цитостатиками недостаточно эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению АИЗ.

По современным представлениям, фундаментальный механизм развития АИЗ связан с нарушением В-клеточной иммунологиче-

ской толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакторный процесс, в котором, наряду с В-клетками и плазматическими клетками, активное участие принимают Т-клетки и другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы, регулирующие иммунный ответ и воспаление, включая цитокины, факторы роста, простагландины, лейкотриены и, наконец, сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов и функцию клеток иммунной системы [3–5].

Формирование В-клеточной иммунологической толерантности состоит из нескольких последовательных этапов, которые определяются как «контрольные точки» (checkpoints) [6]. Контрольные точки 1 и 2 локализуются в костном мозге и определяют развитие пре-В-клеток и экспрессию В-клеточных рецепторов (ВКР), в контрольной точке 3 (костный мозг и периферическая кровь) происходит взаимодействие между ВКР и собственными антигенами, в контрольной точке 4 (селезенка) — позитивная или негативная селекция В-клеток, в контрольной точке 5 — соматическая гипермутация зрелых В-клеток. Контрольные точки 1–3 участвуют в формировании центральной толерантности, а контрольные точки 4 и 5 — периферической толерантности. В регуляции толерантности в контрольных точках 4 и 5 участвуют Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR). Негативная селекция аутореактивных В-клеток предотвращает развитие аутоиммунитета за счет следующих механизмов: делеции, обучения (editing) рецепторов и анергии. Позитивная селекция зависит от взаимодействия ВКР, рецепторов BAFF (B-cell activating factor), CD40 и TLR [7]. В основе эффективной иммунологической толерантности лежит баланс между процессами негативной и позитивной селекции, а развитие аутоиммунной патологии связано с нарушением этого баланса.

У человека (и мышей) выделяют несколько фенотипических различных субтипов В-клеток: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны (МЗ). Полагают, что В1-клетки и В-клетки МЗ участвуют в развитии врожденного и приобретенного иммунитета, а В2 — в реакциях приобретенного иммунитета. Определенная популяция незрелых В-клеток, экспрессирующих аутореактивные ВКР, удаляются в костном мозге за счет механизмов центральной толерантности. Зрелые В-клетки рециркулируют в кровяном русле и накапливаются в фолликулах вторичных лимфоидных органов. После стимуляции антигенами зрелые В-клетки трансформируются в В-клетки «памяти», короткоживущие или длительноживущие плазматические клетки. В-клетки «памяти» образуются в ростковых центрах и отличаются от «наивных» В-клеток некоторыми характеристиками, а именно — переклещением с синтеза IgM на синтез антител IgG- и IgA-изотипов. Перекрестное связывание мембранного IgG генерирует более сильный активационный сигнал, чем IgM, что приводит к снижению активационного порога В-клеток «памяти» и быстрому образованию антитело-синтезирующих плазматических клеток. Экспрессия высокоаффинных рецепторов позволяет В-клеткам «памяти» реагировать на очень низкую дозу антигенов и выполнять функцию антиген-презентирующих клеток (АПК). Полагают, что классические АПК — дендритные клетки (ДК) — выполняют свою функцию на ранней стадии иммунного ответа, а В-клетки «памяти» — на более поздней (хронической) стадии, тем самым активно участвуя в развитии АИЗ. В-клетки «памяти» экспрессируют молекулу CD27, который при взаимодействии с соответствующим лигандом Т-клеток (CD70), способ-

ствует дифференцировке активированных В-клеток «памяти» в плазматические клетки. В отличие от «наивных» В-клеток, В-клетки «памяти» экспрессируют своеобразный профиль «хоминг»-молекул (хемокины и др.), способствующих оптимальному «презентированию» антигенов (и аутоантигенов) Т-клеткам в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. Таким образом, взаимодействие В-клеток «памяти» с Т-клетками является ключевым механизмом, определяющим, с одной стороны, формирование плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, а с другой — активацию Т-клеточных механизмов аутоиммунитета. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что короткоживущие плазматические клетки экспрессируют CD20, а следовательно, «чувствительны» к действию моноклональных антител (мАТ) к CD20, в то время как длительноживущие плазматические клетки теряют экспрессию CD20 и резистентны к терапии. Различные субпопуляции В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки (CD138+), синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов, которые стимулируют врожденный и приобретенный иммунитет и тем самым вносят существенный вклад в развитие хронического воспаления. К ним относятся интерлейкин 12 (ИЛ12), активирующий Т-хелперы (Th1-клетки), ИЛ6 — Th17-клетки, ИЛ15 — CD8+ цитотоксические клетки и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) — миелоидные клетки.

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — наиболее характерное проявление аутоиммунной патологии человека [8]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), вызывать разрушение клеток-мишеней (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время, в зависимости от изотипа и гликозилирования молекулы иммуноглобулина, аутоантитела могут обладать специфическими «антивоспалительными» эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса [9].

В настоящее время В-клетки рассматриваются как перспективная «мишень» фармакотерапии АИЗ [10–13]. Более того, анти-В-клеточные препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, весьма эффективны не только при классических АИЗ, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играют Т-клетки (РА, рассеянный склероз и др.). К ним относятся мАТ к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRIL — B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand; табл. 1), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующих плазматические клетки (см. табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов позволили не только повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом. В то же время следует иметь в виду, что в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия не только не эффективна, но и может приводить к парадоксальному обострению аутоиммунной патологии, что подчеркивает сложность и недостаточную изученность меха-

Таблица 1 Анти-В-клеточные препараты при аутоиммунных заболеваниях [14, 15]

Препарат	Применение		
	РА	СКВ	Другие
		<i>Анти-CD20 МАТ</i>	
PTM (Rituximab, MabThera)	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	Регистрация: – гранулематоз с полиангиитом – микроскопический полиангиит – пузырчатка Применение по незарегистрированным показаниям: – ССД – СШ – воспалительные идиопатические миопатии – антифосфолипидный синдром – IgG4-ассоциированное заболевание – HCV-криоглобулинемический васкулит
Окрелизумаб (Ocrelizumab, Ocrevus)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Регистрация: – рассеянный склероз
Велтузумаб (Veltuzumab, Veltucyn)	Прекращение РПКИ		Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (I–II фазы)
Обинутузумаб (Obinutuzumab, Cazyva)		Фаза II	Регистрация: – хронический лимфолейкоз – неходжкинская лимфома
Офатумумаб (Ofatumumab, Arzerra)			Регистрация: – хронический лимфолейкоз Рассеянный склероз (фаза II)
TTU015	Прекращение РПКИ		
Окаратузумаб (Ocaratuzumab)		Фаза I	
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	
		<i>Анти-CD19 МАТ</i>	
Инебилизумаб (Inebilizumab)			
MDX-1342	Фаза I		Рассеянный склероз – фаза I/II Оптический нейромиелит – фаза II/III ССД – фаза I
XmAB5871	Фаза II	Фаза II	
		<i>Анти-BAFF МАТ</i>	
Белимумаб (Belimumab, Benlysta)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-ассоциированные васкулиты – фаза III Воспалительные миопатии – фаза II/III Мембранозный гломерулонефрит – фаза II Миастения гравис – фаза II СШ – фаза II ССД – фаза II Отторжение почечного трансплантата – фаза II
Табалумаб (Tabalumab)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
Блимибимод (Blisibimod)		Фаза III	IgA-нефропатия – фаза II
		<i>TACI:IgG Fc рекомбинантный белок</i>	
Атацицент (Atacicept)	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ IgA-нефропатия – фаза II
RCT 18	Фаза III	Фаза II	

низмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета. В связи с этим особый интерес привлекают регуляторные В-клетки ($V_{\text{рег}}$), характеризующиеся фенотипом ($CD24^{\text{high}}CD27^+$ В-клетки, $CD24^{\text{high}}CD38^{\text{high}}$ «переходные» В-клетки и др.), которые, синтезируя «антивоспалительные» цитокины ИЛ10, ИЛ35, трансформирующий фактора роста β (ТФР β), блокируют соответственно активацию Th1, Th17 и миелоидных клеток, принимающих участие в патогенезе АИЗ [16]. Дефекты супрессорной активности $V_{\text{рег}}$ обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с их способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и $V_{\text{рег}}$.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, связано с изучением препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоза с полиангиитом и микроскопический полиангиит), вульгарной пузырчатки и широко используется по незарегистрированным показаниям (off label) для лечения широкого круга АИЗ, включая СКВ, ССД, СШ/БШ, ИВМ, криоглобулинемическом васкулите и др. [10–13, 17, 18]. Показания для назначения РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях суммированы в табл. 2.

Таблица 2 Показания к применению РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях

РА [19, 20]	АНЦА-СВ [19, 21]	СКВ [19, 22-24]	СШ [25, 26]	Идиопатические воспалительные миопатии [27]
- Лимфомы в анамнезе - Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики) - Демиелинизирующие заболевания в анамнезе - Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет - Синдром Фелти - Ревматоидный васкулит	- Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): - опухоли мочевого пузыря в анамнезе - женщины в пременопаузе - нежелательные реакции и непереносимость в анамнезе - высокий риск инфекционных осложнений? - носительство гепатита С? - Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес) или обострение на фоне ЦФ - Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила)	- При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (гидроксихлорохин и по крайней мере два иммуносупрессивных препарата, включая метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил или ЦФ) или глюкокортикоидной зависимости (обычно доза ГК >10 мг/сут в зависимости от коморбидности и нежелательных реакций) - При поражении почек и ЦНС предпочтительнее назначать РТМ - При антифосфолипидном синдроме у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25 000) несмотря на стандартную терапию и катастрофический антифосфолипидный синдром	- Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии - Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии - Системные проявления: криоглобулинемический васкулит, выраженный отек слюнных желез, артрит, патология легких, периферическая нейропатия, особенно мононеврит, лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам	- У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м ежемесячно, или 1–2 г/сут перорально, или циклоsporин А 3–5 мг/кг/сут, или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течение 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес - У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, азатиоприн 2 мг/кг/сут или метотрексат 15–25 мг/нед + фолиевая кислота) При обнаружении анти-Jo1 или Mi-2 антител

Примечание: возможно назначение в качестве «первого» ГИБП

Примечание: при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительнее назначать БЛМ

Примечание. ЦФ – циклофосфамид.

Выбор CD20-молекулы в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток, но не стволовых, «ранних» пре-В- и плазматических клеток. Поэтому применение РТМ не отменяет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез «нормальных» антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20-антител с В-клетками. Физиологическое значение CD20 заключается в поддержании внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (инфлюкс Ca^{2+} через клеточную мембрану), регулирующей активацию В-клеток. После связывания с CD20 РТМ индуцирует реакцию комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (КЗЦ), обусловленную кластеризацией Fc-области антител, и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, приводящие к гибели CD20 В-клеток. Хотя, независимо от типа аутоиммунной патологии, введение РТМ приводит к почти полной деpleции CD20, клиническая эффективность терапии при различных АИЗ (и у отдельных больных) существенно различается. После прекращения лечения РТМ уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируют у разных пациентов и при различных АИЗ и не всегда коррелируют с развитием обострения. Поэтому для поддержания ремиссии необходимы повторные инфузии РТМ.

Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [28, 29]. Напомним, что в настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные [20] и российские рекомендации [19], касающиеся терапии этого заболевания. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидных факторов (РФ) [30, 31]. Значение других сывороточных и клеточных биомаркеров для прогнозирования эффективности РТМ обсуждено в нашей предыдущей публикации [32] и обзорах других авторов [33]. Следует подчеркнуть, что в синовиальной ткани сустава при РА обнаруживаются плазматические клетки, синтезирующие РФ и АЦБ, а также В-клетки (преимущественно В-клетки «памяти») и плазмобласты, деpleция которых на фоне терапии РТМ коррелирует с эффективностью терапии. Тем не менее, несмотря на доказанную роль АЦБ и РФ в иммунопатогенезе РА, подавление синтеза этих антител не позволяет объяснить эффективность РТМ при РА, поскольку скорость и выраженность снижения их титров варьируют в широких пределах, наблюдаются не у всех пациентов и не коррелируют с эффективностью терапии. Установлено, что клинический эффект РТМ ассоциируется с низким базальным уровнем интерферона γ (ИФН γ ; так называемый интерфероновый автограф типа I), коррелирует со снижением уровня CD4+ Т-клеток в периферической крови, некоторые из которых могут быть мишенями для РТМ, так как экспрессируют CD20. Поскольку, как уже отмечалось, В-клетки участвуют в активации Т-клеток, особенно на стадии хронического воспаления,

можно предположить, что деплеция В-клеток приводит к ослаблению формирования, клональной экспансии и функции Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ. Лечение РТМ сопровождается длительной репопуляцией «наивных» В-клеток, обладающих «новым» иммунным репертуаром, по сравнению с В-клетками, подвергнутыми первоначальной деплеции, и замедлением репопуляции В-клеток памяти. Полагают, что это может приводить к подавлению созревания В-клеток, что в свою очередь блокирует «переключение» с синтеза естественных (протективных) IgM-антител на «патогенные» IgG-аутоантитела. Таким образом, при АИЗ иммуносупрессивный эффект деплеции В-клеток может реализовываться за счет двух реципрокных механизмов: элиминации аутореактивных В-клеток, синтезирующих «патогенные» IgG-аутоантитела и образование B_{reg} . Другой аспект этой проблемы связан с мощным антидеструктивным действием РТМ, которое может быть связано с деплецией CD20+ В-клеток «памяти», экспрессирующих RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Установлено, что эти клетки способствуют дифференцировке моноцитов в остеокласты, что свидетельствует об участии этих клеток в остеокластогенезе и деструкции суставов при РА.

Другой механизм действия РТМ связан с его модуляцией гликозилирования аутоантител. Напомним, что развитие АИЗ характеризуется преимущественным синтезом «воспалительных» IgG-аутоантител, характеризующихся низким гликозилированием Fc-, а возможно, и Fab-фрагментов. Снижение гликозилирования общего IgG и IgG АЦБ ассоциируется с развитием РА у пациентов с «воспалительной артралгией» и коррелирует с активностью заболевания [34]. Установлено, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних стадиях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ [34, 35]. По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22 и, накапливаясь в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов, подавляют экспрессию фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, индуцирующего формирование «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [36]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток – орфанного рецептора, связанного с ретиноевой кислотой γ t (retinoic acid related orphan receptor), ИЛ22 и числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [37]. По данным других исследований, ИЛ17+ДК и CD4+Th17-клетки экспрессируют CD20, по крайней мере в ткани слюнных желез у пациентов с СШ/БШ [36]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФН γ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза «антивоспалительных» аутоантител. В целом, представленные выше данные обосновывают применение РТМ с целью первичной профилактики развития аутоиммунной патологии у пациентов с высоким риском развития РА (а возможно, и других АИЗ). Установлено, что различные неспецифические «болевы» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы (так называемая «клинически подозрительная артралгия») в сочетании с гиперпродукцией РФ и АЦБ могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [39, 40]. Недавно были

представлены предварительные результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) «PRAIRI» (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B-Cell DiRected Therapy In the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ и РФ [41]. Установлено, что однократная инфузия РТМ достоверно замедляет развитие РА, по сравнению с контролем ($p < 0,0001$).

По нашим данным, терапия РТМ при АНЦА-СВ обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [42]. Через 12 мес 74% пациентов достигли ремиссии, у 25% наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов. У ряда пациентов эффект получен при назначении РТМ в «низких» дозах (500–1000 мг). Инфузионные реакции (9%) не потребовали отмены лечения РТМ, частота серьезных НЛР и общая летальность были сопоставимы с данными других исследований.

Наши результаты [43, 44] и материалы других авторов позволяют рассматривать РТМ как эффективный препарат для лечения «рефрактерной» СКВ [34, 35, 45]. Хотя результаты РПКИ РТМ (EXPLORER и LUNAR) не продемонстрировали более высокую эффективность РТМ по сравнению со стандартной терапией, это связывают с несовершенством протоколов этих исследований [46].

Большой интерес представляют данные, касающиеся перспектив РТМ в лечении ССД [47–49]. По нашим данным, в целом эффективность терапии РТМ при ССД достигает 90% и характеризуется стойким улучшением основных параметров активности заболевания, показателей легочной функции и ассоциируется со стойким снижением числа CD19+ В-клеток в периферической крови. При изучении динамических изменений рентгенологической картины интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) установлено, что в группе с умеренной распространенностью интерстициальных изменений (<20%) отмечалась уменьшение как счета «матового стекла», так и счета ретикулярных изменений, в отличие от больных с большим объемом поражения паренхимы легких. Полученные данные обосновывают необходимость назначения РТМ на ранних стадиях ССД, до развития распространенного поражения легких. Частота НЛР сопоставима с данными регистров по РТМ, а уровень летальности – с данными клинических испытаний других препаратов.

По механизму деплеции В-клеток анти-CD20-антитела условно подразделяются на две основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) реагируют с CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с C1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и, в меньшей степени, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связывается с C1q, но является сильным «индуктором» клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией В-клеток. Высокая эффективность РТМ при лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях послужила стимулом для разработки «второго» поколения анти-CD20-антител, которые, в отличие от РТМ, являются гуманизированными или полностью человеческими, обладают более мощными эффекторными функциями и низ-

кой иммуногенностью [14, 15] (см. табл. 1). Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб продемонстрировали эффективность у пациентов с СКВ, у которых имеет место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [50, 51]. Основные механизмы, определяющие резистентность к терапии РТМ, представлены в табл. 3.

Другими важными В-клеточными «мишенями» при АИЗ являются В-клеточные цитокины — BAFF/APRIL. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [52–54]. Белимумаб (БЛМ) предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и «наивных» В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, а именно: синтеза аутоантител и «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17), выживаемости и дифференцировки В-клеток «памяти» в аутоантитело-продуцирующие клетки, которая играет важную роль в иммунопатогенезе СКВ и других АИЗ.

В наше исследование, касающееся изучения эффективности и безопасности БЛМ, было включено 16 больных активной СКВ (SLEDAI-2K 6–19 баллов), позитивных по антинуклеарному фактору (АНФ), с низким уровнем С3- и С4-компонентов комплемента и высоким уровнем анти-дсДНК [55, 56]. Через год терапия БЛМ оказалась эффективной у 62% пациентов. Активность СКВ (SLEDAI-2K) и показатель общей активности болезни (по мнению врача) достоверно снизились через 1 мес от начала лечения ($p<0,04$) и сохранялись в течение 10 мес ($p<0,01$), что ассоциировалось с уменьшением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С4-компонента комплемента. У 6 пациентов через 12 мес наблюдалось развитие ремиссии. Достоверное снижение дозы ГК имело место через 6 мес терапии. НЛР развивались редко. БЛМ был отменен в 4 случаях из-за недостаточной эффективности.

Таблица 3 Механизмы резистентности к «деплеции» В-клеток на фоне терапии МАТ к CD20-лимфоцитам

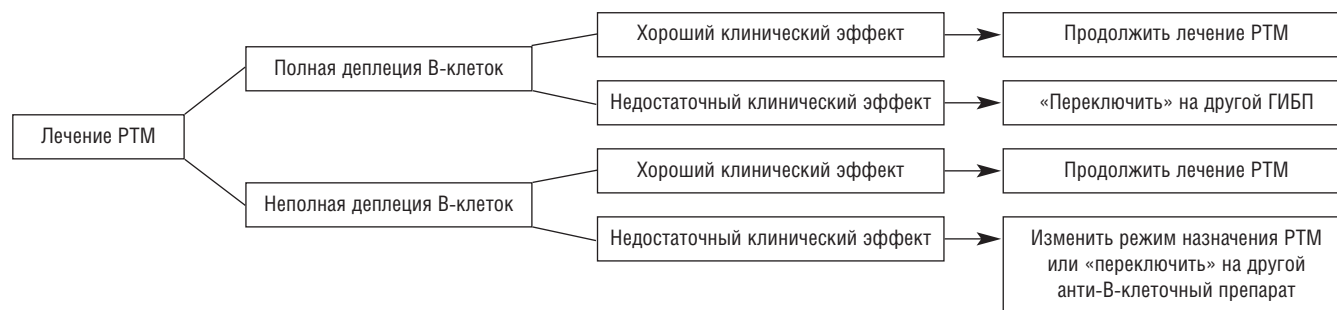
Механизм деплеции	Причины резистентности
Комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность	Гипокомплементемия
	Дефицит C1q
Антитело-зависимый клеточный фагоцитоз	Антихимерные антитела
	Короткое время полужизни Ig
	Полиморфизм CD11b
	Полиморфизм CD16b
	Дефекты фагоцитоза
Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность	Гипергаммаглобулинемия
	Антихимерные антитела
	Короткое время полужизни Ig
	Полиморфизм CD16b
	Дефекты ЕК-клеток
Прямая гибель клеток	Высокий уровень ИФН
	Антихимерные антитела
	Гипергаммаглобулинемия
	Короткое время полужизни Ig
	Полиморфизм CD11b
	Полиморфизм CD16b
	Дефекты фагоцитоза
	Гипергаммаглобулинемия
	Антихимерные антитела
	Короткое время полужизни Ig

В настоящее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично перекрывающиеся друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ и увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после введения РТМ [57, 58] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ [59–64]. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной анти-В-клеточной» терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ ($n=54$), из которых 40 пациентов получали РТМ, 7 — БЛМ, 7 — проводилась двойная анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ [65, 66]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ ($p<0,05$) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлялось снижение концентрации IgG ($p<0,02$) и IgM ($p<0,03$), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органных повреждений.

Наряду с антителами к BAFF, разработан более универсальный лекарственный препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL, — атацицепт (Atacicept), представляющий собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических испытаний атацицепта при РА [67] и СКВ [68]. Однако, по данным РПКИ (фаза II), атацицепт оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ) и его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [69, 70]. В то же время в серии недавних РПКИ [71–73] продемонстрирована хорошая эффективность атацицепта при СКВ.

Практические рекомендации, касающиеся тактики лечения АИЗ с использованием анти-В-клеточной терапии, представлены на рисунке.

Длительноживущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки В-клеток в процессе вторичного иммунного ответа. Они задерживаются в специфических зонах (survival niches) костного мозга и воспаленных тканей и обладают способностью синтезировать антитела в течение многих месяцев (и лет) в отсутствие антигенной стимуляции. Длительноживущие плазматические клетки резистентны к ГК, цитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии [74]. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять «старые» плазматические клетки, обладающие «протективными» эффектами. Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и широко при-



Тактика применения РТМ при АИЗ

меняется при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительноживущих плазматических клеток и эффективно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночно-подобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [75]. В клинических исследованиях было показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, ограничивает применение бортезомиба при АИЗ человека.

Внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами АИЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [76]. Снижение стоимости лечения дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Это проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [77, 78].

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД», занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся ряд ГИБП, предназначенных для лечения АИЗ, включая РТМ [79]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ (Мабтера) — препарат Ацеллбия. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера и Ацеллбия, было инициировано несколько исследований этого препарата при РА: «**BIORA**» (**B**IOsimilar of **R**ituximab in rheumatoid Arthritis) у больных РА [80] и «**ALTERRA**» (**AL**TErnative **R**ituximab regimen in **R**heumatoid Arthritis) [81], целью которых было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия) и оригинального препарата РТМ (Мабтера) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным, и изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной взаи-

мозаменяемости препаратов Мабтера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве «первого» ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (или другими базисными противовоспалительными нестероидными препаратами) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии базисными противовоспалительными нестероидными препаратами пациентов с РА и делает ее более доступной за счет низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом. Наряду с Ацеллбией, завершаются клинические испытания других биоаналогов РТМ [82] — CP-P100 (Celltrion/Hospira) [83, 84], PF-05280586 (Pfizer) [85] и т. д.

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и АИЗ другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLR, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли АПК; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При АИЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам V_{reg} , T_{reg} и фолликулярных Th-клеток, ДК. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами АИЗ и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге АИЗ. Эффективность терапии определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, стимуляция), Т-лимфоцитов и ДК. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, связанного с совершенствованием терапии аутоиммунных ревматических болезней.

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

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
- American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease Statistics. Available from: <https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234345468-3bf2d325-1052.2017>
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2228-33. doi: 10.1172/JCI78088
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716-24. doi: 10.1038/ni.3731
- Melchers F. Checkpoints that control B-cell development. *J Clin Invest*. 2015;125:2203-10. doi: 10.1172/JCI78083
- Salinas GF, Braza F, Brouard S, et al. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2013;146:34-45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2194-202. doi: 10.1172/JCI78084
- Jennwein MF, Alter G. The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation. *Trends Immunol*. 2017 May;38(5):358-72. doi: 10.1016/j.it.2017.02.004
- Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B-cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2016 Dec;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Front Immunol*. 2017 Oct 4;8:1245. doi: 10.3389/fimmu.2017.01245
- Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B-Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
- Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017 Nov 16;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B-cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. *J Clin Med*. 2017;6:1. doi: 10.3390/jcm6010012
- Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct 3;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
- Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-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
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
- Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun 6. pii: S1568-9972(18)30133-2.
- Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011
- Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):517-27. doi: 10.1002/acr.22968
- Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.)].
- Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
- Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117

32. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
33. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev
34. Scherer HU, Huizinga TWJ, Krönke G, et al. The B-cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
35. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
36. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
37. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
38. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. Interleukin (IL)-17-producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2016 Jun;184(3):284-92. doi: 10.1111/cei.12771
39. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open*. 2018;4(1):e000256. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000256
40. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
41. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
42. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
43. Tsanyan ME, Soloviev SK, Radenska-Lopovok SG, et al. Clinical And Morphological Improvement Of Lupus Nephritis Treated With Rituximab. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56(4):245-52. doi: 10.1515/folmed-2015-0003
44. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68 [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
45. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018 Jul;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrh.2018.17096
46. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovyev 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
47. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
48. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheum*. 2018 May 21. doi: 10.1002/art.40560
49. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
50. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
51. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B-cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042
52. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
53. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):335-6. doi: 10.1038/nrd3436
54. Sanz I. Connective tissue diseases: targeting B-cells in SLE: good news at last! *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):255-6. doi: 10.1038/nrrheum.2011.48
55. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
56. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
57. Carter LM, Isenberg DA. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-9.
58. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFing effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18

59. 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
60. 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;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
61. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:355-6.
62. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:490-4.
63. Gualtierotti R, Borghi MO, 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.
64. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
65. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
66. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
67. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):61-72. doi: 10.1002/art.23178
68. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(6):547-55. doi: 10.1177/0961203309102803
69. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1793-803. doi: 10.1002/art.30373
70. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum*. 2015;67(11):2828-36. doi: 10.1002/art.39262
71. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2006-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067
72. Gordon C, Wofsy D, Wax S, et al. Post Hoc Analysis of the Phase II/III APRIL-SLE Study: Association Between Response to Atacicept and Serum Biomarkers Including BlyS and APRIL. *Arthritis Rheum*. 2017;69(1):122-30. doi: 10.1002/art.39809
73. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheum*. 2018;70(2):266-76. doi: 10.1002/art.40360
74. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar;7(3):170-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
75. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 28;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
76. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
77. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
78. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al; American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):334-44. doi: 10.1002/art.40388
79. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
80. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
81. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
82. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
83. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
84. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs*. 2018 Aug/Sep;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
85. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586