

Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний

Сорока Н.Ф.¹, Потапнев М.П.^{1,2}, Мартусевич Н.А.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь; ²ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь
1220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83; ²220053, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 160

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
²Republican Research and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus
83, Dzerzhinsky Pr., Minsk, Republic of Belarus 220116; ²160, Dolginovsky Road, Minsk, Republic of Belarus 220053

Контакты:
Николай Федорович Сорока;
soroکا1949@mail.ru

Contact:
Nikolay Soroka;
soroکا1949@mail.ru

Поступила 18.04.19



Сорока Н.Ф. – заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор, докт. мед. наук



Потапнев М.П. – заведующий отделом клеточных биотехнологий ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», главный научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор, докт. мед. наук



Мартусевич Н.А. – доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», канд. мед. наук

Ревматические заболевания обусловлены хроническими аутоиммунными процессами, требующими длительной терапии, что приводит к формированию устойчивости к применяемым лекарственным средствам. Поиск новых подходов к их лечению за последние годы обогатился применением методов клеточной терапии. Они рассмотрены в данном обзоре литературы и включают трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток, индукцию или введение Т-регуляторных клеток, толерогенных дендритных клеток. Обсуждаются методы получения, вопросы безопасности и клинического применения клеточных продуктов у пациентов с системной красной волчанкой, системной склеродермией, ревматоидным артритом, другими ревматическими заболеваниями, осложнениями лечения. На основании проведенного анализа дана сравнительная характеристика различных типов толерогенной клеточной терапии ревматических заболеваний, указаны их преимущества, недостатки, особенности клинического применения.

Ключевые слова: ревматические заболевания; клеточный продукт; толерогенная клеточная терапия.

Для ссылки: Сорока НФ, Потапнев МП, Мартусевич НА. Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):685-692.

CELL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Soroka N.F.¹, Potapnev M.P.^{1,2}, Martusevich N.A.¹

Rheumatic diseases are caused by chronic autoimmune processes that require long-term therapy, which leads to the formation of resistance to the drugs used. The search for new approaches to their treatment in recent years has been enriched with the use of cell therapy methods. They are considered in this review of the literature and include the transplantation of hematopoietic stem cells, mesenchymal stem (stromal) cells, the induction or administration of T-regulatory cells, tolerogenic dendritic cells. The paper discusses methods of obtaining cell products, their safety and clinical use in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases, and treatment complications. Based on the analysis, the authors give the comparative characteristics of various types of tolerogenic cell therapy for rheumatic diseases and point out their advantages, disadvantages, and the specific features of clinical application.

Keywords: rheumatic diseases; cell product; tolerogenic cell therapy.

For reference: Soroka NF, Potapnev MP, Martusevich NA. Cell technologies in the treatment of rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):685-692 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-685-692

Среди аутоиммунных болезней, поражающих 5–8% населения мира, ревматические заболевания (РЗ) занимают ведущее место и характеризуются локальным или системным поражением соединительной ткани. Основными среди них являются ревматоидный артрит (РА), поражающий до 1% населения развитых стран [1], спондилоартриты, ювенильные артриты, системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит, системные васкулиты и др. [2].

Общепринятая тактика лечения РЗ предполагает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков. На протяжении последних 50 лет в лечении широко применяются глюкокортикоиды, особенно при системных проявлениях заболеваний. Для коррекции нарушенного иммунного баланса используют также лечебный плазмаферез, препараты нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения. В конце 90-х годов прошлого века для лечения РЗ начали использовать моноклональные антитела (мАТ), действие которых направлено против иммунологических мишеней (цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии). В последние годы мАТ получают все более широкое применение в лечении РЗ [3]. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, у значительной части больных они не позволяли добиться желаемого результата и 50% с РА пациентов прерывали лечение из-за неэффективности или нежелательных реакций (НР) [4]. Первичная неэффективность, НР, возникновение устойчивости при длительном применении фармакологических препаратов требуют разработки новых подходов к терапии РЗ. В последние десятилетия возрастает интерес к клеточной терапии хронических заболеваний, в том числе РЗ. Клеточная терапия аутоиммунных заболеваний базируется на коррекции нарушений иммунной природы, накапливающихся в организме больного. Ожидается, что за счет толерогенной клеточной терапии может быть достигнута стойкая ремиссия, не зависящая от приема лекарственных средств [5].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Первым из таких подходов стало проведение, начиная с 1995 г., трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая показана пациентам с тяжелыми формами РЗ, резистентными к другим видам терапии. В 1997 г. была создана Рабочая группа по аутоиммунным болезням (ADWP) при Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), концентрирующая усилия по развитию этого направления [6]. Отработка технологий кондиционирования и проведения аутологичной ТГСК позволила в 2000-х годах получать стабильный клинический эффект у пациентов с РА [7, 8], СКВ [9, 10], ССД [11–13]. Основная гипотеза лечебного действия аутологичной ТГСК состоит в том, что развивающиеся при этом лимфопения и иммуносупрессия восстанавливают баланс иммунокомпетентных клеток и деятельность Т-регуляторных клеток (T_{reg}), осуществляющих надзорную функцию при аутоиммунных заболеваниях [14, 15]. ТГСК также обеспечивает удаление аутореактивных Т-клеток памяти и регенерацию нормально функционирующей иммунной системы с преобладанием «наивных» клеток без признаков аутореактивности, т. е. обеспечивает «перезапуск» иммунной сис-

темы с хронического аутореактивного статуса на нормальный аутоотолерантный статус. При этом происходит восстановление популяции «наивных» В-клеток, реактивация тимус-зависимого лимфопоза, восстановление поликлонального репертуара Т-клеточных рецепторов и пула $Foxp3+ T_{reg}$ [6].

Клинические исследования показали возможность использования как аутологичных, так и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), обычно CD34+ клеток с удаленными Т-лимфоцитами [16]. Наиболее часто используют ГСК, мобилизованные в периферическую кровь с помощью циклофосфида (ЦФ) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). При ССД показаниями для ТГСК являются диффузная форма болезни с вовлечением сердца, легких, почек; тяжелое течение; рефрактерность к стандартной медикаментозной терапии; плохой прогноз. Ранние исследования с участием 10 пациентов с ССД показали, что после проведения аутологичной ТГСК наблюдалось не только клиническое улучшение по шкале Rodhan (mRSS), но и 90% выживание, а также отсутствие обострения заболевания в 70% случаев при наблюдении в среднем в течение 25,5 мес [17]. Последующее совершенствование технологии ТГСК при аутоиммунных болезнях позволило снизить летальность, связанную с трансплантацией, улучшить (через 12 мес) более чем на 25% значение mRSS (при исходном среднем значении mRSS >14) и добиться более чем 10% улучшения качества жизни при отсутствии клинического эффекта в контрольной группе пациентов, получавших ЦФ [18]. Последующие рандомизированные исследования были проведены в 2015 г. с участием 79 пациентов с ССД, получавших аутологичную ТГСК после высокодозной терапии ЦФ и антилимфоцитарным глобулином (АТГ) [12]. Полученные результаты показали значительно более длительную «выживаемость» при медиане наблюдения 5,8 года. У этих пациентов отмечено улучшение качества жизни, mRSS, функции легких по сравнению с пациентами группы контроля, получавшими ЦФ. После применения аутологичной ТГСК у 79 пациентов было 19 летальных исходов и три случая необратимой мультиорганной недостаточности, в то время как в группе контроля, в которую вошли 77 пациентов, не получавших ТГСК, наблюдались 23 летальных исхода и 8 случаев необратимой мультиорганной недостаточности.

При СКВ применение аутологичной ТГСК ($2 \cdot 10^6$ CD34+ клеток на 1 кг массы тела) было успешным (92% общей выживаемости через год, 71% — через 3 года, 62% — через 4–5 лет) после использования немиелоаблативного режима кондиционирования, включавшего ЦФ (200 мг/кг массы тела), кроличий АТГ (тимоглобулин; 5,5 мг/кг массы тела) и ритуксимаб (мАТ к CD20 по 1000 мг) [19]. Применение другого немиелоаблативного режима, включавшего ЦФ (200 мг/кг массы тела) и алемтузумаб (мАТ к CD52 в дозе 60 мг) при проведении аутологичной ТГСК у 4 пациентов не привело к ремиссии заболевания. Предполагается, что эффективный немиелоаблативный режим кондиционирования обеспечивает более полную деплецию аутореактивных Т- и В-лимфоцитов [20]. Аутологичная ТГСК рассматривается как перспективная терапия рефрактерных аутоиммунных заболеваний, в том числе диффузной ССД с поражением кожи и других органов, при которой она является единственным

эффективным средством. В то же время сохранение в периферической крови пациентов аутоантител, повышенного содержания цитокинов и белков воспаления после проведения аутологичной ТГСК позволяет предположить, что она оказывает не только иммулотропное действие [21].

К.М. Sullivan и соавт. [13] сравнили результаты лечения пациентов с ССД, 36 из которых получали миелоаблативную аутологичную ТГСК, а 39 — терапию ЦФ. При сроке наблюдения 72 мес бессобытийная выживаемость составила в группе ТГСК 74%, в группе ЦФ — 47%, общая выживаемость — 86 и 51%, смертность, связанная с лечением, — 6 и 0% соответственно. Смертность, связанная с лечением, и необходимость применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в посттрансплантационном периоде была ниже, чем в ранее проводимых исследованиях немиелоаблативного режима ТГСК. На основе опыта разных групп исследователей разработаны Европейские рекомендации для проведения аутологичной ТГСК у пациентов с ССД, позволяющие обеспечить устойчивый клинический эффект в течение как минимум 2 лет и значительно снизить смертность после проведения трансплантации, связанной с патологией сердца и легких [22]. Ожидается, что доминирующая в настоящее время аутологичная ТГСК в лечении аутоиммунных болезней со временем будет замещаться аллогенной ТГСК [6].

Мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки

Другой подход к толерогенной клеточной терапии РЗ — использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которое за последние 10–15 лет получило широкое распространение [5]. Клинические испытания с участием пациентов с аутоиммунными заболеваниями составляют около одной трети всех протоколов, использующих МСК [23]. МСК обычно применялись для системной или местной терапии не угрожающих жизни состояний. Экспериментальные и клинические исследования показали, что при РЗ МСК оказывали длительное противовоспалительное, иммуносупрессивное, антифибротическое действие [23]. В то же время было установлено, что МСК, полученные от пациентов с ССД [23] или СКВ [24], имели несколько измененный фенотип и сниженные пролиферативный и дифференцировочный потенциал, способность продуцировать цитокины. Это обосновывает использование аллогенных МСК, практически не вызывающих реакций несовместимости по антигенам гистосовместимости и, с учетом их короткого цикла жизни *in vivo* после пересадки (1 нед), не вызывающих образования антител и Т-клеток-киллеров. Применение МСК, в отличие от ТКГС, не требует строгой гистосовместимости клеток донора и реципиента.

Проведенные клинические исследования показали, что по своей эффективности применение аллогенных МСК сравнимо с аутологичной ТГСК и обеспечивает 5-летнюю выживаемость примерно 80% пациентов с СКВ. МСК для исследования получали из костного мозга родственников, или (особенно для повторных введений) применяли аллогенные МСК пуповины в дозе $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела дважды с интервалом в неделю [25]. При этом 92,4% пациентов достигли ремиссии, включая 32,5% пациентов с полной ремиссией в течение 1 года.

Полная ремиссия через 5 лет после применения МСК сохранялась у 27% пациентов с СКВ, в то время как после аллогенной ТГСК — у 21%. Лечение осложнений СКВ также проводилось с использованием МСК. Так, 81 пациент с рефрактерным волчаночным нефритом был включен в одно из описанных клинических испытаний [26]. МСК (аллогенные — из костного мозга родственников или аллогенные МСК пуповины) в дозе $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела вводили однократно внутривенно. Через 1 год 95% больных (77/81) были живы, причем 60,5% пациентов (49/81) имели стойкую клиническую ремиссию функции почек. Среднее значение индекса активности SLEDAI снизилось с $13,11 \pm 4,2$ до $5,48 \pm 2,77$ балла. Показатель активности нефрита по шкале BILAG уменьшился с $4,48 \pm 2,60$ до $1,09 \pm 0,83$ балла. Не было осложнений и НР после введения аллогенных МСК. Через год после введения МСК обострение нефрита отмечалось только у 22,4% пациентов (11/49).

ССД является тяжелым РЗ, при котором внедрение клеточных технологий лечения обоснованно в первую очередь. Это связано с тяжестью заболевания и высокой смертностью; 5- и 10-летняя выживаемость составляет соответственно 68 и 50% [27]. При этом основные причины смерти — пневмосклероз, артериальная гипертензия легочного генеза, сердечные и почечные осложнения. ССД характеризуется триадой, включающей повреждение сосудов, хроническое воспаление и фиброз. Развивающиеся иммунные реакции сопровождаются продукцией аутоантител и Th2-типом иммунного реагирования. Вместе с локальным накоплением М2-макрофагов они формируют состояние хронического воспаления с фиброзированием пораженных тканей. Использование МСК у пациентов с ССД рассматривается как альтернатива ТГСК, способная обеспечить длительный терапевтический эффект. При ССД применение МСК оказывало на пораженные органы и ткани ангиогенное, противовоспалительное и антифибротическое действие как при местном, так и при системном введении [23]. В Европейском союзе применение МСК как инновационного медицинского продукта регламентировано актом 764/2008. Есть мнение, что при ССД антифибротическая активность МСК, выделенных из жировой ткани, выше по сравнению с выделенными из костного мозга [23]. Также эффективны МСК, выделенные из пуповины. Внутривенное введение аллогенных (гаплоидентичных) МСК, полученных из костного мозга донора, у пациента с тяжелой рефрактерной ССД в течение 3 мес обеспечивало заживление дигитальных кожных язв, улучшение кровотока, чрескожной оксигенации и кожного счета mRSS, который снизился с 11 до 25 [28]. В другом клиническом исследовании с участием 5 пациентов (средний возраст — 39 ± 10 лет) внутривенное введение аллогенных МСК привело к заживлению дигитальных кожных язв, уменьшению mRSS и симптоматики миозита, но существенного уменьшения легочных изменений не отмечалось [29]. Локальное введение аутологичных МСК (SVF-фракции) было проведено у 12 пациентов с ССД, имевших более 20 баллов по шкале CHFS (средний возраст — $54,5 \pm 10,3$ года). У них отмечалось поражение пальцев рук. Клетки SVF-фракции ($3,76 \pm 1,85$ млн клеток) абдоминальной жировой ткани, обогащенные МСК, вводили у основания пальцев. Отмечены легкие переходящие НР на забор жировой ткани и введение клеток SVF-фракции. Через 7 дней наблюда-

лось уменьшение спастического состояния пальцев по шкале Рейно с $7,2 \pm 0,9$ до $5,3 \pm 1,7$ балла. Число пациентов с нормальным цветом кожи пальцев увеличилось с 5 до 8, затем до 9 (через 2 мес) и до 10 (через 6 мес). Через 2 и 6 мес подвижность пальцев по шкале CHFS увеличилась на 47,4 и 56% соответственно. Через 6 мес у 9 из 12 пациентов отмечалось улучшение по всем параметрам (CHFS, RCS, VAS, SHAQ) как минимум на 25%. Оценка капиллярного кровотока не выявила достоверного улучшения ($p=0,074$), но были снижены показатели подавления кровотока ($p=0,01$). Через 22–30 мес после однократного введения клеток SVF-фракции у 8 пациентов с поражением пальцев рук сохранялось улучшение состояния соответственно на 62,5; 51,1 и 88,3% по шкалам CHFS, SHAQ, RCS. Сделано заключение, что клетки SVF-фракции улучшают вазомоторный тонус и микроциркуляторную перфузию [30, 31].

P. Roziér и соавт. [32] показано, что МСК вне зависимости от источника получения обладают противовоспалительным, проангиогенным и антифибротическим действием. Использование как аутологичных, так и аллогенных МСК костного мозга или жировой ткани для местного (3,2–8 млн клеток) или внутривенного (около 1 млн клеток на 1 кг массы тела) введения было клинически эффективно и безопасно. Клинически отмечены стабилизация болезни, уменьшение фиброза кожи, увеличение объема открывания рта, улучшение кровоснабжения и цвета кожи, заживление кожных язв, устранение болезненности пальцев при сгибании, увеличение эластичности кожи пальцев (особенно при местном применении МСК), повышение качества жизни пациентов.

M. Ghoriani и соавт. [33] считают, что при РА использование МСК оправданно при рефрактерности заболевания к стандартной терапии. Они представили результаты применения аутологичных МСК, полученных из костного мозга 9 больных РА (женщины в возрасте 35–54 лет). Длительность заболевания составила в среднем $12,87 \pm 4,73$ года. МСК вводили однократно внутривенно из расчета $1 \cdot 10^6$ /кг массы тела. DAS28 снизился через 12 мес в среднем с $5,02 \pm 0,45$ до $4,25 \pm 0,66$. СОЭ уменьшилась с $11,75 \pm 2,76$ до $7,00 \pm 1,19$ мм/ч через 1 мес после введения МСК, но через 12 мес вновь увеличилась до $11,62 \pm 4,65$ мм/ч. Через 6 мес после введения МСК уровень С-реактивного белка и антител к циклическому цитруллинированному пептиду практически не изменился, уровень ревматоидного фактора снизился с $88,13 \pm 19,05$ до $59,58 \pm 21,10$ МЕ/мл. Количество иммуносупрессорных T_{reg} (CD3+CD25++CD127-FOXP3+) увеличилось с $4,04 \pm 0,80$ до $8,93 \pm 1,77\%$ через 1 мес, но снизилось до $1,65 \pm 0,48\%$ через 12 мес. Количество провоспалительных Th17-клеток (CD3+CD8-IL17A+) снизилось с $6,16 \pm 0,80$ до $4,60 \pm 1,14\%$ через 6 мес и до $4,10 \pm 0,44\%$ через 12 мес. Сделан вывод о том, что клиническое улучшение не сопровождается значительным улучшением иммунологических показателей периферической крови. Авторы не наблюдали НР от введения МСК.

J.M. Alvaco-Gracia и соавт. [34] представили результаты внутривенного введения аллогенных МСК жировой ткани пациентам с рефрактерным РА в дозе 1 млн, 2 млн или 4 млн клеток на 1 кг массы тела. МСК вводили внутривенно трижды с интервалом в 1 нед, пациентов наблюдали в течение 24 нед. 2% улучшение по критериям Американ-

ской коллегии ревматологов (ACR) через 1 мес наблюдались у 20–45% пациентов независимо от вводимой дозы МСК. Этот эффект сохранялся через 3 мес у 15–25% пациентов, получавших МСК, но не у пациентов контрольной группы. При этом использование МСК в 75–100% случаев сопровождалось НР (повышение температуры, инфекционные эпизоды, тошнота и др.). Сделан вывод о хорошей переносимости применения МСК без проявления дозозависимой токсичности.

P. Wang и соавт. [35] оценили безопасность и клиническую эффективность внутривенного введения аллогенных МСК у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) [27]. По 4 инъекции МСК в 0, 7, 17 и 21-й дни получил 31 пациент с рефрактерностью к глюкокортикоидам. У 77,4% пациентов к концу 4-й недели наблюдения был получен клинический ответ по ASAS, который сохранялся в среднем 7,1 нед (при 20-недельном сроке наблюдения). Среднее значение ASDAS-CPB составило: исходно – $3,6 \pm 0,6$, через 4 нед – $2,4 \pm 0,5$, через 20 нед – $3,2 \pm 0,8$. Авторы не наблюдали НР на введение МСК.

Среди клеточных технологий лечения аутоиммунных заболеваний применение МСК (аутологичных, аллогенных) рассматривается как мягкая эффективная терапия с минимальным побочным действием и достаточно продолжительным клиническим эффектом, который, однако, может быть достигнут не у всех пациентов [5].

Т-регуляторные клетки

В арсенале средств, вызывающих периферическую иммунологическую толерантность при аутоиммунных заболеваниях человека, находятся и T_{reg} [36]. Они являются естественными иммуносупрессорными клетками, в норме ограничивающими величину и продолжительность иммунного ответа организма. T_{reg} фенотипически выявляются как CD3+CD4+CD25++CD127-(FoxP3+) лимфоциты. Выделяют до 4–5 субпопуляций T_{reg} в зависимости от источника получения, условий активации, спектра распознаваемых антигенов, продукции цитокинов, интерлейкина 10 (ИЛ10), трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ИЛ35 [37, 38]. С другой стороны, недостаток продукции ИЛ2, являющегося физиологическим Т-клеточным фактором роста, характерен для аутоиммунных реакций и связан с недостатком количества и нарушением функции T_{reg} при СКВ [39, 40].

Недостаток T_{reg} выявлен и при РА [37]. Именно зависимость пролиферации T_{reg} от низких концентраций ИЛ2 использована клиницистами для их индукции *in vivo* у пациентов с целью иммунотерапии. При этом низкие физиологические концентрации ИЛ2 одновременно вызывают стимуляцию антиген-активированных Т-клеток и их активационно-индуцированный апоптоз, подавление дифференцировки CD4+ клеток в Th17-провоспалительные клетки, что также благоприятно сказывается на течении аутоиммунных заболеваний [41–43]. Способность низких доз ИЛ2 стимулировать образование и функцию T_{reg} нашла свое клиническое применение не только при СКВ, но и при других аутоиммунных заболеваниях [44]. Схема применения ИЛ2 включала ежедневную инъекцию 1 млн МЕ подкожно в течение 5 дней (период индукции) с последующим введением каждые 2 нед с 15-го по 180-й дни (период поддерживающей терапии). Больные наблюдались в течение 240 дней. На 8-й день после начала терапии отмечалось повышение количества

T_{reg} с $5,8 \pm 2,3$ до $11,1 \pm 4,6\%$ ($p < 0,0001$), которое сохранялось повышенным и на 15-й день наблюдения. При этом количество Т-эффекторных клеток и активированных Т-клеток не изменялось. Индекс активности SLEDAI у 6 пациентов снижался с 1,0 до 0 к 85-му дню. Это снижение сохранялось до 183-го дня. К 240-му дню наблюдения SLEDAI увеличился до 0,6.

Аналогичная динамика наблюдалась у 10 пациентов с АС. Более стойкий клинический ответ отмечался после 183 дней у 4 пациентов с язвенным колитом и после 85 дней наблюдения у 4 пациентов с псориазом. В другом исследовании препарат ИЛ2 для индукции T_{reg} вводили 12 пациентам с активной рефрактерной СКВ (SLEDAI $\geq 6,0$) [40]. ИЛ2 (Aldesleukin) вводили подкожно ежедневно 5 дней подряд по 0,75–1,5–3,0 млн МЕ. Проведено 4 курса с перерывами по 9–16 дней. Возникавшие на фоне лечения ИЛ2 НР были слабо выраженными и преходящими. Клинический эффект после окончания 4 курсов терапии отмечался у 10 из 12 пациентов, 8 из них достигли полной ремиссии с исчезновением признаков заболевания (покраснение, артрит, миозит, алопеция). В среднем индекс SLEDAI снизился с 11,35 до 3,77 балла, доза преднизона – с 30 до 10 мг/сут. Наблюдалось 2–3-кратное увеличение содержания T_{reg} , которое по окончании лечения было на 40% выше исходного уровня. Отмечалось также восстановление активности комплемента при сохранении повышенного уровня антител к двуспиральной ДНК в периферической крови.

В другом исследовании, включавшем 40 пациентов с активной рефрактерной СКВ, оценивалась эффективность применения низких доз ИЛ2 [45]. Пациенты в течение 12 нед получали 3 курса терапии с интервалом в 2 нед. Каждый курс включал подкожное введение 1,0 млн МЕ ИЛ2 (Aldesleukin) в течение 2 нед через день. Клинические результаты были оценены у 38 из 40 пациентов, включенных в исследование. НР после введения ИЛ2 были слабыми и преходящими. Препарат обеспечивал снижение активности заболевания с уменьшением индекса SLEDAI на 4 балла и более. Через 2 нед после введения ИЛ2 у 31,6% пациентов был получен клинический ответ, в том числе у 20 из 24 исчезло покраснение кожи, у 13 из 14 – алопеция, у 10 из 11 – артрит, у 3 из 3 – лихорадка. Через 4 нед клинический ответ наблюдали у 71,1%, через 12 нед – у 89,5% пациентов. Через 12 нед у 18 из 19 больных исчезла лейкопения и у 4 из 4 – тромбоцитопения. У 91,9% пациентов доза преднизона была снижена не менее чем на 25%, а у 67,6% больных – на 50% по сравнению с исходной. Через 12 нед (но не ранее) только в группе с хорошим ответом (high responders) снизилось соотношение (Т-эффекторных+Th17-клеток)/ T_{reg} по сравнению с исходным. Иммунофенотипически T_{reg} оценивали как CD3+CD4+CD25hiCD127low; Т-эффекторные клетки, отвечающие за продукцию антител, – как CD3+CD4+CXCR5+PD1+CCR7low; Th17-клетки, отвечающие за воспаление, – как CD3+CD4+CXCR5+PD1+CCR7low.

В другом исследовании 50 пациентов с РА, получавших стандартную терапию глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 6 мес, разделили на три однородные группы [46]. Первая группа (n=15) служила контролем. Вторая (n=26) – получала подкожно ежедневно ИЛ2 (500 тыс. МЕ) в течение 5 дней. Третья (n=9) – ИЛ2 и тоцилизумаб (мАТ к рецепто-

ру ИЛ6, 160 мг в 1-й и 3-й дни). В результате проведенной терапии во второй и третьей группах отмечалось значительное снижение числа болезненных суставов ($p < 0,01$), припухших суставов ($p < 0,05$) и DAS28-СОЭ ($p < 0,01$), по сравнению с первой группой. Не было разницы в динамике клинических проявлений между пациентами второй и третьей групп, которые быстрее достигали ремиссии, чем больные первой группы. Лабораторные показатели, функции печени и почек не различались. У пациентов второй группы отмечалось увеличение числа T_{reg} и, в меньшей степени, Th17-клеток. У пациентов третьей группы повышалось число T_{reg} , но не Th17-клеток.

Другой подход – это наращивание числа T_{reg} *in vitro* с последующим введением пациентам. Через 4 нед после внутривенного введения 100 млн таких клеток (CD4+CD127-CD25++) с чистотой более 94% пациенту с СКВ они не определялись в кровотоке, но обладали терапевтическим эффектом. В пораженной коже доля T_{reg} среди CD4+ Т-клеток через 12 нед возросла с 18 до 30% [47].

Толерогенные дендритные клетки

Еще один возможный, но пока малоизученный для РЗ тип клеточной терапии – это использование аутологичных толерогенных (тол) дендритных клеток (ДК). Известно, что ДК в естественных условиях в зависимости от степени зрелости выступают в качестве стимулятора или ингибитора антигенспецифического иммунного ответа, их отсутствие или дефицит ассоциируются с возрастающей тенденцией развития аутоиммунных реакций. Глюкокортикоиды, противовоспалительные цитокины (ИЛ4, ИЛ10, ТФРβ), ингибиторные молекулы (CTLA4), шистосомальный лизофосфатидилсерин, апоптоз-индуцирующие молекулы (TRAIL), апоптотические клетки / апоптотические тела, синтетические иммуноподавляющие молекулы стимулируют образование и поддерживают незрелые ДК с толерогенными свойствами. Бактериальный липополисахарид, иммунодоминантные антигены, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α – ФНО α , ИЛ1 β , интерферон γ , ИЛ12) индуцируют созревание толДК в зрелые ДК с иммуностимулирующими свойствами в отношении антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов [5, 48].

ТолДК описаны как CD40lowCD80lowCD86low, их введение вызывает повышение уровней T_{reg} и В-регуляторных клеток в периферической крови. Безопасность клинического применения толДК при РА была исследована в 2011 г. [49]. Полученные из фракции аутологичных моноцитов периферической крови поликлонально-активированные [+ ингибитор ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) + 4 цитрулинированных пептида] толДК (Rheumavax) вводили 18 пациентам с ранним (длительностью <1 года) РА однократно внутривенно в дозе 1 млн или 5 млн клеток. Через 1 мес в периферической крови выявлено увеличение количества T_{reg} и снижение количества Т-эффекторных клеток. Наилучшие клинические результаты получены через 1 мес после инъекции, когда стабилизация процесса наблюдалась у 44,4% пациентов при использовании низкой ($0,72-1,7 \cdot 10^4$ /кг массы тела) и у 55,6% – при введении высокой ($2,7-6,2 \cdot 10^4$ /кг массы тела) дозы клеточной вакцины Rheumavax. Индекс DAS28 снизился через 1 мес в среднем на 0,84 при исходном значении 2,2–2,4. Через 6 мес стабилизация процесса сохранялась только у части пациентов. НР на введение

Виды терапии клеточной	Преимущества терапии	Недостатки терапии	Источники
ГСК	Стойкий длительный клинический эффект	1. Требуется подбор пары донор–реципиент 2. Сложная процедура кондиционирования пациента и ТГСК 3. Возможна смерть пациентов, связанная с ТГСК 4. Наиболее дорогостоящая терапия	[6, 7, 11, 15, 19–22]
МСК	1. Не требует подбора пары донор–реципиент при введении аллогенных МСК 2. Практически не вызывает НР и осложнений	1. Может быть недостаточно эффективна у части пациентов 2. Недостаточно длительный клинический эффект 3. Требуется повторные введения МСК 4. Невозможность (из-за малой эффективности) использования аутологичных МСК пожилых людей	[23, 24, 26, 27, 30, 32, 34]
T _{рег}	1. Длительный клинический эффект, связанный с патогенетически значимой Т-клеточной популяцией 2. Использование естественной популяции иммунных клеток 3. Системное действие T _{рег}	1. Эффективна не у всех пациентов. 2. Дозовое ограничение T _{рег} при получении <i>in vitro</i> 3. Требуется подбор дозы и режима применения ИЛ2 при индукции T _{рег} у пациента	[38, 40, 46]
ТолДК	1. Использование естественной популяции иммунных клеток 2. Клинический ответ антигенспецифический	1. Клинический эффект непродолжительный и дозозависимый 2. Клинический эффект локальный (при использовании существующих протоколов лечения) 3. Дозовое ограничение толДК при получении <i>in vitro</i> 4. Могут конвертироваться в зрелые активированные ДК <i>in vivo</i> 5. Терапия неэффективна при высокоактивном течении заболевания 6. Возможны реакции и осложнения от клеточной терапии	[48, 49, 51–53]

вакцины встречались в 44–56% и имели уровень 1 по 4-балльной шкале [50].

В другом исследовании толДК получали из моноцитов пациентов с РА путем стимуляции *in vitro* ИЛ4 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) первые 3 дня, затем ИЛ4, ГМ-КСФ и дексаметазоном последующие 3 дня, затем витамином D₃, агонистом Toll-подобного рецептора 4, липополисахаридом *Escherichia coli* или MPLA + на последующие 24 ч добавляли аутоантигены синовиальной жидкости коленного сустава пациента [48]. Полученные толДК характеризовались сниженной экспрессией CD40 и CD83, низкой продукцией или отсутствием продукции ИЛ12, ИЛ23, ФНО α ; высоким уровнем продукции ИЛ10 и ТФР β . Авторы показали стабильность функции полученных таким образом толДК.

Клиническую оценку безопасности и эффективности аутологичных толДК (AUTODECRA) проводили при внутрисуставном введении 1,0; 3,0 или 10,0 млн ДК больным РА [51]. Показано, что в течение первых 5 дней не было отрицательной динамики симптоматики РА, но у одного пациента с высокоактивным рефрактерным РА наблюдалось обострение процесса, не связанное с введением толДК. Всего в течение 91 дня наблюдения выявлено 37 НР, 15 из которых могут быть связаны с использованием ДК. Двое из этих пациентов получали 1,0 млн, а двое – 3,0 млн толДК. К 14-му дню улучшение (снижение интенсивности васкуляризации в суставе) наблюдалось у двух из трех пациентов, получавших 3 млн толДК, и у обоих пациентов, получавших 10,0 млн толДК, но не выявлено после введения 1 млн толДК и у пациентов контрольной группы, не получавших толДК. Признаки синовита к 14-му дню отсутствовали у обоих пациентов, получавших 10,0 млн толДК, а также у одного из трех больных, получавших 1 млн или 3 млн толДК. Синовит сохранялся у пациентов контрольной группы, не получавших толДК. Двое пациентов, получавших 10 млн толДК, не требовали внутрисуставного вве-

дения глюкокортикоидов. Не выявлено достоверного клинического улучшения по DAS28 и HAQ, а также показателей иммунологического статуса периферической крови на 14-й день наблюдения и далее.

Сделан вывод о безопасности и клинической эффективности внутрисуставного введения толДК у пациентов с ранним РА. Обсуждаются перспективы применения толДК при РЗ с учетом их антигенспецифичности и возможность конверсии части толДК в зрелые ДК, инициирующие иммунновоспалительный ответ [5, 52, 53].

Таким образом, ревматология за последнее десятилетие получила новое направление развития. Им является толерогенная клеточная терапия. Начавшись с ТГСК при тяжелых фармакорезистентных формах РЗ (СКВ, ССД, РА), она приобретает более мягкие подходы (применение МСК, индукция T_{рег}, толДК). Расширение арсенала биомедицинских клеточных продуктов дает возможность выбора средств терапии для пациентов на разных этапах заболевания. Наиболее привлекательная сторона клеточной терапии – возможность ее использования у фармакорезистентных пациентов. При этом результатом такого лечения может быть не только стойкая ремиссия заболевания, но и снижение дозы применяемых лекарственных средств. В то же время каждый из видов клеточной терапии имеет как свои преимущества, так и недостатки (см. таблицу). Их понимание важно при выборе вида клеточной терапии или ее комбинации с другими видами лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в написании рукописи и одобрили ее. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
3. 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
4. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:549-67. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.004
5. Mosanya CH, Isaacs JD. Tolerising cellular therapies: what is the promise for autoimmune disease? *Ann Rheum Dis*. 2019;78:297-310. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214024
6. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, et al. SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European society for blood and marrow transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:173-80. doi: 10.1038/bmt.2014.251
7. Verbarg RJ, Kruize AA, van den Hoogen FH, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with rheumatoid arthritis: results of an open study to assess feasibility, safety, and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:754-60. doi: 10.1002/1529-0131(200104)44:4<754::AID-ANR131>3.0.CO;2-N
8. Moore J, Brooks P, Milliken S, et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2301-9. doi: 10.1002/art.10495
9. Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2006;295:527-35. doi: 10.1001/jama.295.5.527
10. Traynor AE, Corbridge TC, Eagan AE, et al. Prevalence and reversibility of pulmonary dysfunction in refractory systemic lupus: improvement correlates with disease remission following hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2005;127:1680-9. doi: 10.1378/chest.127.5.1680
11. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:577-84. doi: 10.1136/ard.60.6.577
12. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368
13. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. doi: 10.1056/NEJMoa1703327
14. Van Wijk F, Roord ST, Vastert B, et al. Regulatory T cells in autologous stem cell transplantation for autoimmune disease. *Autoimmunity*. 2008;41:585-91. doi: 10.1080/08916930802200182
15. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:770-90. doi: 10.1038/bmt.2011.185
16. Mascarenhas S. Emerging use of stem cell transplants for systemic sclerosis. *Med Res Arch*. 2016;4(6):17. doi: 10.18103/mra.v4i6.714
17. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):549-55. doi: 10.1038/sj.bmt.1705782
18. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2 trials. *Lancet*. 2011;378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
19. Burt RK, Han X, Gozdzia P, et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:692-700. doi: 10.1038/s41409-018-0173-x
20. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, et al. Progress and controversies in hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):244-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.7
21. Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: more than just prolonged immunosuppression. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(6):433-40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000466
22. Farge D, Burt RK, Oliveira M-C. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1495-503. doi: 10.1038/bmt.2017.56
23. Maria ATJ, Maumus M, Le Quellec A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells in autoimmune disorders: state of the art and perspectives for systemic sclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017;52:234-59. doi: 10.1007/s12016-016-8552-9
24. Fathollahi A, Gabalou NB, Aslani S. Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. *Lupus*. 2018;27(7):1053-64. doi: 10.1177/0961203318768889
25. Wang D, Zhang H, Liang J, et al. A long-term follow-up study of allogeneic mesenchymal stem/stromal cell transplantation in patients with drug-resistant systemic lupus erythematosus. *Stem Cell Rep*. 2018;10:933-41. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.01.029
26. Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1611-9. doi: 10.1007/s10067-014-2754-4
27. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208-19. doi: 10.1016/j.semartr.2014.05.010
28. Christopheit M, Schendel M, Foll J, et al. Marked improvement of severe progressive systemic sclerosis after transplantation of mesenchymal stromal cells from an allogeneic haploidentical-related donor mediated by ligation of CD137L. *Leukemia*. 2008;22(5):1062-4. doi: 10.1038/sj.leu.2404996
29. Keyszer G, Christopheit M, Fick S, et al. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells for allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2540-2. doi: 10.1002/art.30431
30. Granel B, Daumas A, Jouve E, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2175-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205681
31. Daumas A, Magalon J, Jouve E, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. *Curr Res Transl Med*. 2017;65(1):40-3. doi: 10.1016/j.retram.2016.10.006

32. Rozier P, Maria A, Goulabchand R, et al. Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: allogenic or autologous approaches for therapeutic use? *Front Immunol.* 2018;9:art. 2983. doi: 10.3389/fimm.2018.02938
33. Ghoryani M, Shariati-Sarabi Zh, Tavakkol-Afshari J, et al. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran. *Biomed Pharmacother.* 2019;(2019):1834-40. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.056
34. Alvaro-Gracia JM, Jover JA, Garcia-Vicuna R, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheumatol Dis.* 2017;76(1):196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208918
35. Wang P, Li Y, Huang L, et al. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cells intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: A 20 week clinical trial. *Cell Transplant.* 2013. doi: 10.3727/096368913X667727
36. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
37. Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, et al. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2012;2012:805875. doi: 10.1155/2012/805875
38. Romano M, Fanelli G, Albany CJ, et al. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:art. 43. doi: 10.3389/fimmu.2019.00043
39. Von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low dose interleukin-2 selectively correct regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;75(7):1407-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776
40. Humrich JY, Riemekasten G. Low-dose interleukin-2 therapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum.* 2019;31(2):208-12. doi: 10.1097/BOR.0000000000000575
41. Потапов МП. Апоптоз клеток и его регуляция цитокинами. Иммунология. 2002;23(4):237-43 [Potapnev MP. Cell apoptosis and its regulation by cytokines. *Immunologiya.* 2002;23(4):237-43 (In Russ.)].
42. Koreth J, Ritz J, Tsokos GC, et al. Low-dose interleukin-2 in the treatment of autoimmune disease. *Oncol Hematol Rev.* 2014;10(2):157-63. doi: 10.17925/OHR.2014.10.2.157
43. Mizui M, Tsokos G. Low-dose LI-2 in the treatment of Lupus. *Curr Rheum Rep.* 2016;18:68. doi: 10.1007/s11926-016-0617-5
44. Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-1 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; art 214229.
45. He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4+ T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2016;22(9):991-3. doi: 10.1038/nm.4148
46. Sheng-Xiao Z, Ziao-Wen M, Xiao-Qing L, et al. Low dose interleukin-2 combined with tocilizumab selectively increases regulatory T cells helping refractory rheumatoid arthritis patients achieve remission more rapidly. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl. 2:839. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3611
47. Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Adoptive regulatory T cell therapy in patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2018;71(3):431-40. doi: 10.1002/art.40737
48. Hilkens CMU, Isaacs JD. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? *Clin Exp Immunol.* 2012;172:148-57. doi: 10.1111/cei.1203842
49. Thomas R, Street S, Ramnourth N, et al. Safety and preliminary evidence of efficacy in a phase I clinical trial of autologous tolerising dendritic cells exposed to citrullinated peptides (Rheumavax) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl.3:169.
50. Benham H, Nel HJ, Law Sch, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7:290ra87. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9301
51. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:227-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208456
52. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol.* 2017;39:487-500. doi: 10.1007/s00281-017-0623-3
53. Ahmed MS, Bae Y-S. Dendritic cell-based immunotherapy for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Immune Network.* 2016;16(1):44-51. doi: 10.4110/in.2016.16.1.44