

Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Е.Л. Насонов

В спектре механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление. Аутоиммунитет и аутовоспаление — взаимопотенцирующие патологические процессы, их развитие рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа. Аутоиммунитет — ведущий механизм патогенеза большой группы хронических воспалительных заболеваний человека, определяющихся как аутоиммунные болезни, частота которых в популяции превышает 10%. Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии аутоиммунных ревматических заболеваний в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины. Изучение механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, расшифровка природы молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике и персонализированной терапии аутоиммунных заболеваний человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI века.

Ключевые слова: аутоиммунитет, системные аутоиммунные ревматические болезни, аутовоспаление, аутоантитела, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420.

MODERN CONCEPT OF AUTOIMMUNITY IN RHEUMATOLOGY

Evgeny L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Two fundamental pathologic processes are central to the spectrum of chronic inflammation mechanisms: autoimmunity and autoinflammation. Autoimmunity and autoinflammation are mutually potent pathologic processes; their development is considered within the framework of the “immunoinflammatory” continuum, reflecting the close relationship between innate and acquired types of immune response. Autoimmunity is the leading mechanism of pathogenesis of a large group of chronic inflammatory human diseases, defined as autoimmune diseases, the frequency of which in the population exceeds 10%. Advances in molecular biology, pharmacogenetics and bioinformatics have created prerequisites for individualization of therapy of autoimmune rheumatic diseases within the concept of personalized medicine. The study of immunopathogenesis mechanisms, improvement of diagnostics, deciphering the nature of molecular taxonomy, development of approaches to prevention and personalized therapy of human autoimmune diseases is among the priority directions of medicine of the 21st century.

Keywords: autoimmunity, systemic autoimmune rheumatic diseases, autoinflammation, autoantibodies, biologic agents.

For citation: Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 19.06.2023

Принята 23.07.2023

1. Вступление

Жизнь и состояние здоровья человека критически зависят от сбалансированного функционирования иммунной системы: «слабый» иммунный ответ создает предпосылки для развития инфекций и злокачественных новообразований, а слишком «сильный» — для воспалительных заболеваний. В свою очередь воспаление относится к числу фундаментальных защитных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза, функциональной и структурной целостности органов и тканей [1, 2]. Однако длительное воздействие потенциально вредных факторов (инфекция, ксенобиотики, стрессорные воздействия, нарушение питания, дисбиоз и др.), может индуцировать неконтролируемую активацию клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, приводя к хронизации воспаления и, как следствие, к нарушению ремоделирования и повреждению тканей. Хроническое воспаление

составляет патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как воспалительные (inflammatory disease) или иммуно-(опосредованные) воспалительные (immune-mediated inflammatory disease) заболевания (ИБЗ) [3, 4]. Недавние исследования в области палеогеномики свидетельствуют о том, что начиная с периода неолита наблюдается «положительная» естественная селекция мутаций генов врожденного иммунитета (*TYK2*, *LBP*, *TLR*, *IL23R*), в направлении резистентности к инфекции, но и к нарастанию «чувствительности» к развитию воспалительных заболеваний [5]. В 2022 г. шведский биолог Сванте Пэабо, которого считают отцом палеогенетики, стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление (табл. 1) [4, 6–8]. Аутоиммунитет — патологический процесс,

Таблица 1. Сравнительная характеристика аутоиммунитета и аутовоспаления

Характеристики	Аутоиммунитет	Аутовоспаление
Типы иммунного ответа	Приобретенный (адаптивный)	Врожденный
Генетическая основа	Моногенные и полигенные нарушения приобретенного иммунитета	Моногенные и полигенные нарушения врожденного иммунитета
Специфические нарушения иммунорегуляции	Первичная дисрегуляция антиген-зависимого Т-клеточного иммунного ответа, связанного с ГКГ класса II	Первичная «дисрегуляция» врожденного иммунитета
Эффекторны механизмы	Активация CD4-клеток (Th1, Th2, Th17), цитотоксических CD8-клеток, клеток врожденного иммунитета; Т-зависимая активация синтеза аутоантител В-клетками; дефекты Трег-клеток	Активация макрофагов, нейтрофилов; гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18 и др.), связанная с активацией инфламмасом
Заболевания	Органоспецифические и органонеспецифические (системные) аутоиммунные заболевания	Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболевания и синдромы
Терапия	Деплеция В-клеток; подавление активации Т- и В-клеток; нейтрализация цитокинов (ИЛ-6, BAFF и др.)	Нейтрализация ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6; ФНО- α , подавление активации инфламмасом

Примечание: ГКГ – главный комплекс гистосовместимости; Th – Т-хелпер (T helper); Трег – Т-регуляторный; ИЛ – интерлейкин; BAFF – B cell activating factor belonging to the TNF family; ФНО-фактор некроза опухоли.

связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Универсальное последствие аутоиммунитета и аутовоспаления – повреждение тканей, ведущее к необратимому нарушению функции внутренних органов.

Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаления – не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного континуума (непрерывность при многообразии элементов)», отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [4, 9].

Согласно общепринятой классификации, в рамках континуума аутоиммунной и аутовоспалительной патологии выделяют следующие основные группы заболеваний и синдромов [3, 4]:

- Моногенные аутовоспалительные заболевания.
- Полигенные аутовоспалительные заболевания.
- Полигенные ИВЗ со «смешанным паттерном» (mixed pattern).
- Полигенные аутоиммунные заболевания:
 - органонеспецифические (системные);
 - органоспецифические.
- Моногенные аутоиммунные заболевания.

Следует напомнить, что одной из фундаментальных характеристик иммунной системы является состояние иммунной (иммунологической) толерантности (immune tolerance), контролирующей реактивность Т- и В-клеток против аутоантигенов. В поддержании иммунной толерантности участвуют центральные и периферические механизмы, детально рассмотренные в серии обзоров [10, 11]. Отметим лишь, что один из критических компонентов нарушения периферической толерантности связан с функциональными дефектами так называемых Т-регуляторных (Трег) клеток, биологическим маркером которых является экспрессия фактора транскрипции FOXP3 (Forkhead Box P3). Модуляция активности Трег-клеток относится к числу перспективных (но пока недостаточно реализованных)

направлений фармакотерапии аутоиммунных заболеваний [11 – 13].

В широком смысле слова аутоиммунитет рассматривается как мультифакториальный процесс, связанный с активацией приобретенного Т-клеточного (Th1-, Th17-типы иммунного ответа) [14], и В-клеточного иммунитета [15], реализующийся с участием цитокинов, хемокинов [16, 17], других системных, паракринных и аутокринных медиаторов иммунного ответа и воспаления (факторы роста, простагландины и лейкотриены, металлопротеиназы и др.), посттрансляционных факторов (РНК-связывающие белки, некодирующие РНК, включая микроРНК) и сигнальных путей (JAK/STAT, NF κ B, MAPK, PI3K и др.), регулирующих цитокин-зависимую активацию клеток иммунной системы. Развитие аутоиммунной патологии определяется комплексным сочетанием генетически детерминированных [18, 19] и эпигенетических [20] дефектов иммунитета, нарушений метаболизма иммунных клеток (функции митохондрий и др.) [21], в сочетании с недостаточно изученными стохастическими событиями, ведущими к «дисбалансу» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («триггерные») факторы внешней среды [22–26].

Аутоиммунные заболевания – фенотипически гетерогенные клинко-иммунологические состояния (синдромы), для которых характерно развитие как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений [27–32], разнообразие вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [33]. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит (ПМ/ДМ)), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [34], а к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям – сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, нервной системы (рассеянный склероз) и др. Привлекают внимание заболевания со «смешанным паттерном», имеющие черты как аутоиммунной,

так и аутовоспалительной патологии. К ним, в частности, можно отнести так называемые ГКГ-I-опатии (главный комплекс гистосовместимости класса I), ассоциирующиеся с носительством HLA класса I и активацией оси ИЛ-17/ИЛ-23 (псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, увеит) [35, 36]. Поскольку гиперпродукция патогенетически значимых аутоантител нередко выявляется при аутовоспалительных болезнях (или «серонегативных» субтипах САРЗ) [4, 37, 38], а черты аутовоспалительной патологии (полиморфизм генов врожденного иммунитета, активация инфламасом и др.) присутствуют при различных САРЗ [39–41], спектр заболеваний со «смешанным паттерном» («аутоиммунно-аутовоспалительная» патология) неуклонно расширяется.

Одной из характерных черт аутоиммунной патологии является «полиаутоиммунитет» (polyautoimmunity), суть которого заключается в склонности к развитию нескольких аутоиммунных заболеваний — так называемый очевидный (overt) полиаутоиммунитет — или гиперпродукции аутоантител с различной специфичностью в отсутствие клинических проявлений — латентный (latent) полиаутоиммунитет у одного больного [42, 43].

Клинической манифестации аутоиммунных заболеваний предшествует бессимптомный период, проявляющийся развитием субклинического (low grade) воспаления, спектра специфических («аутоиммунных») и неспецифических клиничко-лабораторных нарушений, в первую очередь гиперпродукция аутоантител [44–46]. Полагают, что восстановление толерантности [11] и активная противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия в ранний период развития аутоиммунной патологии [47] позволят увеличить шансы достижения ремиссии и снизить риск необратимого повреждения внутренних органов.

Аутоиммунные заболевания включают более 140 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [23]. В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной

патологии в популяции [48]. По данным широкомасштабного эпидемиологического исследования ($n=22009375$), общая частота 19 наиболее частых аутоиммунных заболеваний в популяции составила 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин), у трети пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [49]. Наряду с высокой распространенностью социальная значимость аутоиммунных заболеваний определяется неблагоприятным жизненным прогнозом, связанным с быстрым необратимым нарушением функции жизненно важных органов и развитием коморбидной патологии [50]. Аутоиммунные заболевания — ведущая причина преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет [51, 52]. В целом затраты на лечение пациентов с аутоиммунной патологией сопоставимы со затратами на лечение онкологических и кардиоваскулярных заболеваний.

Современная концепция развития и прогрессирования САРЗ, этапы диагностики и общий план фармакотерапии представлены на рисунке 1.

2. Генетические и эпигенетические факторы

Изучение генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям включает несколько направлений [18, 19, 53]. В процессе семейно-генетических исследований выявлен высокий риск аутоиммунной патологии у кровных родственников пациентов. В рамках GWAS (genome-wide association studies) изучается связь SNP (single-nucleotide polymorphism) генов, участвующих в приобретенном, включая *HLA* (human leukocyte antigens), *ERAP1/2* (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1/2), *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), *JAK/STAT* (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) и врожденном иммунитете и воспалении — инфламасомы, сигнальные пути ИФН (интерферон), TLR (Toll-like receptor), Fc-рецепторы и компоненты комплемента, Notch-сигнализация, иммунометаболизм. При аутоиммунных заболеваниях идентифицировано более 100 генетических



Рис. 1. Прогрессирование аутоиммунной патологии

локусов, ассоциирующихся в большей степени с развитием аутоиммунной патологии в целом, чем с отдельным аутоиммунным заболеванием. Центральную роль в реализации генетической предрасположенности к аутоиммунитету играет система HLA, участвующая в презентации аутоантигенов Т-клеткам антигенпрезентирующими клетками (АПК). Полагают, что «чувствительность» к аутоиммунитету соответствует «мультигенной» модели, в рамках которой взаимодействие нескольких генетических компонентов оказывает глобальное влияние на презентацию аутоантигенов, активацию приобретенного и врожденного иммунитета, синтез и сигнализацию медиаторов воспаления. Разработан так называемый индекс генетического риска RA RAGRS (Rheumatoid Arthritis Genetic Risk Score), включающий широкий спектр аллелей, связанных и не связанных с HLA [54], ассоциирующийся с риском не только RA, но и других ИВЗ (тяжелый сахарный диабет 1-го типа, гранулематоз с полиангиитом, узелковый полиартериит, ревматическая полимиалгия и воспалительные заболевания глаз). Одним из генов, не связанных с HLA, ассоциирующихся с развитием аутоиммунитета, является *PTPN22*, участвующий в клеточной сигнализации, опосредованной рецепторами Т- и В-клеток [55]. Мутации одного гена также могут ассоциироваться с развитием CAP3 [56]. Например, дефицит C1q- и C4A-компонентов комплемента связан с развитием СКВ и, вероятно, определяется нарушением клиренса стареющих клеток, стимулирующих синтез аутоантител. Изучается значение генов, кодирующих ферменты (ДНКазы), участвующие в деградации нуклеиновых кислот (НК), дефекты которых способствуют накоплению ДНК и РНК, которые при взаимодействии с цитоплазматическими «сенсорами» НК, индуцируют синтез АНА (антинуклеарные аутоантитела). Мутации генов ИФН типа I ассоциируются с развитием моногенной интерферопатии типа I, спектр клинический проявлений при которой напоминает СКВ [57]. Генетические мутации могут индуцировать Т-клеточные механизмы аутоиммунитета [58]. Мутация гена *AIRE* (autoimmune regulator) ассоциируется с развитием синдрома APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), а мутация *FOXP3* (forkhead box P3) — с синдромом IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked). Выявлены полиморфизмы и других генов, участвующих в функционировании Трег, связанных с развитием аутоиммунного синдрома, получившего название Трегопатии (Tregopathies) [59].

Дополнительную роль могут играть эпигенетические нарушения (метилование ДНК, модификация гистона) [20, 60] и микроРНК [61], модифицирующие экспрессию генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунитета.

3. Роль половых факторов

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развиваются у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета [62]. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунные ответы. Кроме того, поскольку у мужчин в клетках содержится одна Х-хромосома, а у женщин — две, полагают, что неполная инактивация второй Х-хромосомы у женщин может способствовать удвоению копий генов,

участвующих в развитии аутоиммунитета. Об этом свидетельствует высокая частота развития СКВ у мужчин с синдромом Клайнфельтера, имеющих генотип ХХУ. Среди генов, на функцию которых влияет инактивация Х-хромосомы, особое значение имеет *TLR7*, выступающий в роли «сensors» односпиральной РНК, индуцирующей синтез АНА. У детей с СКВ выявляется мутация с приобретением функции (gain of function) *TLR7* (*TLR7^{Y264H}*), участвующего в активации В-клеток. К другим генам, вовлеченным в регуляцию иммунного ответа, расположенным на Х-хромосоме, относятся *FOXP3*, *CD40L*, *IRAK1* (interleukin-1 receptor-associated kinase 1).

4. Факторы внешней среды

Этиологическая (или «триггерная») роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунитета реализуется за счет нескольких механизмов, включающих как специфический, так и неспецифический компоненты [26]: «молекулярная» мимикрия, случайная (bystander) активация, расширение (spreading) эпитопа. Механизм «молекулярной мимикрии» связан со структурным сходством аутоантигенов и иммуногенных вирусных и бактериальных пептидов, что создает предпосылки для повреждения собственных тканей в процессе защитного антиинфекционного иммунного ответа. Другой механизм заключается в неспецифической («суперантиген») стимуляции иммунной системы. Инфекционные агенты экспрессируют PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), которые связываются с TLRs и другими PRR (pattern-recognition receptors) иммунных клеток, стимулируют реакции врожденного иммунитета, в свою очередь активирующие механизмы антиген-специфического приобретенного иммунитета. Например, белки вируса Эпштейна — Барр, обладая структурным сходством с РНК-связывающими белками (РСБ), индуцируют синтез антител к РСБ, ведущих к формированию иммунных комплексов (ИК), потенцирующих развитие воспаления и антиген-специфический иммунный ответ.

Курение является одним из важных факторов развития аутоиммунных заболеваний [63], в первую очередь РА [64]. У носителей определенных аллелей HLA-DR (так называемый shared epitope) курение существенно увеличивает риск развития РА. Полагают, что курение, индуцируя цитруллинирование белков в легких, стимулирует синтез антител к цитруллинированным белкам [65].

Обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(OH)2D3 (1,25-dihydroxvitamin D3) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(OH)D3 ассоциируется с риском развития CAP3 [66].

5. Роль микробиома

Большое значение придают патологии микробиоты (спектр микроорганизмов, присутствующих в организме человека), которая представляет собой важный источник аутоантигенов. Нарушение состава микробиоты способствует развитию дефектов гомеостатических функций иммунной системы [67], в том числе в направлении аутореактивности. Кроме того, кишечные бактерии могут транслоцироваться в кровяное русло, локализоваться в тканях и формировать «гнездо» микроорганизмов,

индуцирующих синтез аутоантител. Кишечные бактерии играют ключевую роль в метаболизме жирных кислот с короткой цепью (КЖК), взаимодействующих с GPCR (G-protein-coupled receptors) и триптофана. КЖК и кинуренин (метаболит триптофана) оказывают глобальное действие на иммунометаболические процессы, протекающие в клетках иммунной системы [68].

6. Система комплемента

Система комплемента — центральный компонент врожденного иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев воспаления при САРЗ [69] — так называемые «комplementопатии» [70]. К основным эффекторным функциям активированных компонентов комплемента относятся опсонизация микроорганизмов (продукты расщепления C3- и C4-компонентов комплемента), поддержание воспаления за счет индукции синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (C3a и C5a) и лизис клеток-мишеней (мембраноатакующий комплекс C5a-C9). Мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или с приобретением функции (gain of function mutation), вызывающие резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием генерализованного микротромбоза, в частности при катастрофическом АФС [71, 72].

7. Роль В-клеток

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе САРЗ. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLRs, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»), выступают в роли АПК, индуцируют антиген-специфический иммунный ответ, развитие «иммунологической памяти», синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление [73–75]. При САРЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам регуляторных В-клеток (Vreg), Трег-клеток, фолликулярных Т-хелперных клеток (Тфх) и дендритных клеток (ДК). Привлекает внимание роль так называемых ассоциированных с возрастом В-клеток (age-associated B cells) [76], накапливающихся в кровяном русле и в тканях у пациентов с САРЗ, и Vreg, ассоциирующихся с нарушениями периферической иммунологической толерантности [77]. Дефекты супрессорной активности Vreg-клеток обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, пузырчатке. Характерным для аутоиммунной патологии нарушением В-клеточного иммунитета является активация экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, ассоциирующегося с тяжелым течением СКВ [78, 79]. В контексте участия В-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии привлекает внимание семейство В-клеточных цитокинов. К ним в первую очередь относится BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), являющийся важным медиатором «цитокиновой»

регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [80] и мишенью для «антицитокиновой» терапии СКВ [80–82].

8. Роль Т-клеток

Напомним, что Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (ТКР) «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране АПК (ДК, В-клетки и макрофаги), совместно с молекулами ГКГ. Антиген-специфические $CD4^+$ Тх — клетки, распознавая аутоантигенные пептиды в контексте ГКГ класса II, индуцируют синтез аутоантител В-клетками, а $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки, взаимодействуя с ГКГ класса I, напрямую вызывают повреждение клеток-мишеней. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций $CD4^+$ -Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [83]. Оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между дополнительными ко-стимуляторными и ко-ингибиторными сигналами — «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints), — опосредованными мембранными молекулами, экспрессирующимися на Т-клетках и АПК. Дисбаланс активаций Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм аутоиммунной патологии и нарушения противоопухолевого иммунитета и может развиваться на фоне лечения пациентов со злокачественными новообразованиями моноклональными антителами (мАТ) к «негативным» регуляторам ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) [84, 85]. Важное значение имеют Тфх, дисрегуляция гомеостаза которых ассоциируется с развитием аутоиммунитета и гиперпродукцией аутоантител [86]. Примечательно, что мутации генов, участвующих в формировании и регуляции функции Тфх-клеток (CXCR5, CCT7, ICOSL, PD1, IL4R, IL21R, CD40), увеличивают риск развития аутоиммунных заболеваний.

9. Роль нейтрофилов

Нейтрофилы — гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, которые формируют первую линию защиты организма от патогенов за счет выработки активных форм кислорода, фагоцитоза и разрушения микробов и погибших клеток. Нейтрофилы, секретируя цитокины и хемокины, участвуют в рекрутировании и активации клеток иммунной системы, формируют специализированные структуры, получившие название NETs (neutrophil extracellular traps) — внеклеточные нейтрофильные ловушки, которые позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток «хозяина» [87–89]. Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и пептиды нейтрофильных гранул и др. Процесс образования NETs, получивший название нетоз (NETosis), индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-18), связанными с активацией инфламماسом [90], и рассматривается как важный механизм тромбовоспаления. При САРЗ

NETs, с одной стороны, являются источником ядерных аутоантигенов, а с другой — индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител. Данные, касающиеся роли нетоза в патогенезе САРЗ и других ИВЗ, суммированы в серии обзоров [88, 89].

10. Роль интерферона типа I

Патогенетические механизмы САРЗ тесно связаны с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН- α и ИФН- β) [91, 92], который имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органных повреждений, связанной с гиперактивацией иммунной системы. При СКВ и некоторых других САРЗ (так называемых ИФН типа I опосредованных аутоиммунных заболеваниях) имеет место пролонгированная гиперпродукция ИФН типа I, связанная с нарушением клиренса НК, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящая к образованию «интерферонотических» ИК. Для характеристики гиперпродукции ИФН типа I используют показатель, который получил название «ИФН типа I генный автограф» (IFNGS, type I IFN gene signature), основанный на оценке экспрессии определенного спектра ИФН-зависимых генов, который потенциально позволяет выделить ИФН типа I зависимый эндотип иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Охарактеризована моногенная форма СКВ, связанная с мутациями генов ИФН типа I [57, 93]. Примечательно, что многие характерные для САРЗ аутоантигены «мишени» фактически являются компонентами системы ИФН. К продуктам ИФН-стимулированных генов относятся Ro52, продукт гена *TRIM21* (Tripartite motif-containing protein 21, MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5), AIM2 (absent in melanoma 2). Примечательно, что антитела к Ro52 выявляются при многих САРЗ (СКВ, ССД, ДМ, СШ) и ассоциируются с гиперпродукцией ИФН типа I. Антитела к MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) выявляются при амиопатическом ДМ и COVID-19, а антитела к AIM2 (absent in melanoma 2) — при СКВ [94].

11. Аутоантитела

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — «визитная карточка» аутоиммунной патологии [95], однако аутоантитела нередко присутствуют в сыворотках здоровых людей [96]. Например, частота выявления анти тиреоидных антител составляет 10% у лиц молодого возраста и 25% — у лиц старше 60 лет; у 32% здоровых людей старше 60 лет в сыворотках обнаруживался по крайней мере, один тип из 4 аутоантител, включая ревматоидный фактор (РФ), антитела к тиреоглобулину или пероксидазе (характерны для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы) или аутоантитела к тканевой трансглутаминазе (характерны для целиакии) [97]. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частота обнаружения АНА в популяции увеличилась с 11% (1988–1991 гг.) до 16,1% (2011–2012 гг.) [98].

Наряду с аутоиммунными заболеваниями, аутоантитела различной специфичностью обнаруживаются при инфекциях [99], злокачественных новообразованиях [100], кардиоваскулярной патологии (атеросклеротическое поражение

сосудов, миокардит) [101, 102], неврологических и нейродегенеративных заболеваниях [103], ожирении [104] и других болезнях, связанных с нарушением метаболизма, широким круге хронических болевых синдромов (фибромиалгия и синдром хронической усталости) [105, 106], синдроме Дауна [107], саркопении [108], врожденных ошибках иммунитета (inborn errors of immunity), ранее определявшихся как первичные иммунодефициты [109].

Аутоантитела разделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола [110]; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей [111–115]. Полагают, что «естественные» аутоантитела, связываясь с различными компонентами микроорганизмов, функционируют как первая линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела к цитокинам, синтез которых может, с одной стороны, приводить к снижению тяжести аутоиммунного заболевания, а с другой — к увеличению риска инфекционных осложнений, имитируя первичные иммунодефициты [116].

Клиническое и патогенетическое значение аутоантител определяется их следующими основными характеристиками:

- Аутоантитела — основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, входит в число классификационных критериев САРЗ.
- Определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ.
- Аутоантитела могут выявляться до развития клинических проявлений САРЗ (латентный аутоиммунитет).
- Аутоантитела могут выполнять как «протективную», так и «патогенную» функцию.
- Для некоторых аутоиммунных заболеваний характерен синтез аутоантител, обладающих «провоспалительными» характеристиками, связанными с нарушениями гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов Ig [117, 118].
- Эффекторная функция аутоантител опосредуется образованием ИК, вызывающих системную активацию комплемента, а при связывании с Fc-рецепторами иммунных клеток — индукцию комплемент-зависимой и антитело-зависимой цитотоксичности.
- У пациентов с САРЗ синтезируются аутоантитела к широкому спектру аутоантигенов с различной эпитопной специфичностью (полиаутоиммунитет).
- Гиперпродукция аутоантител может ассоциироваться с развитием клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с генетическими мутациями.

По эпитопной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК- и ДНК-связывающие белки и др.), аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом). При САРЗ, в первую очередь РА, особый интерес привлекают аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование,

Таблица 2. Клиническое и патогенетическое значение аутоантител при аутоиммунных заболеваниях

Заболевания	Типы аутоантител	Критерии диагноза	Активность	Прогнозирование обострения	Ассоциация с клиническим фенотипом
Ревматоидный артрит	РФ (анти-FcIgG)	+	–	–	+ (прогрессирование, системные проявления)
	АЦБ	+	–	+	То же
СКВ	Анти-ДНК	+	+	+	Волчаночный нефрит
	Анти-Sm	+	–	–	
	Анти-рибосома Р	–	нд	нд	
Синдром Шегрена	Анти-Ro/SSA	+	–	–	Не установлены
	Анти-La/SSB	+	–	–	
Системная склеродермия	Анти-топоизомераза I	+	–	–	+ (прогрессирование, легочный фиброз, летальность)
	Анти-фибрилларин	нд	–	–	
	Анти-РНК полимеразы I/III	+	–	–	
Воспалительные миопатии	Анти-тРНК синтетаза	+	–	–	+ (прогрессирование, легочный фиброз, летальность)
	Анти-SRP	(анти-синтетазный синдром)	–	–	
АФС	аФЛ, ВА	+	–	+	+ (риск тромбоза)
	Анти- 2-ГПИ	–	–	–	
АНЦА- васкулиты	Анти-ПРЗ	+	+/-	+	Не установлены
	Анти-МПО	+	+/-	+	Не установлены

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; тРНК – транспортная РНК; SRP – signal recognition particle; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; ГПИ – гликопротеин I; ПРЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; нд – нет данных

модифицирование малондиальдегидом) [117, 119, 120]. Представляют интерес так называемые IgG4-аутоиммунные заболевания (пузырчатка, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный энцефалит, миастения гравис, воспалительные нейропатии и мембранозная нефропатия), для которых характерен синтез аутоантител, относящихся к IgG4 субклассу молекулы Ig, который отличается по эффекторным функциям Fc-фрагмента от IgG1-3 субклассов [121, 122]. Следует обратить внимание на принципиальные отличия IgG4-аутоиммунных заболеваний от IgG4-связанных заболеваний, для которых характерно развитие фиброза и увеличение концентрации IgG4 без определенной антителной специфичности.

Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование нейрональной трансмиссии; индукция клеточного лизиса и воспаления (нарушение клеточной сигнализации, блокирование активности цитокинов, индукция микротромбоза, активации нейтрофилов и др.). Важный механизм, определяющий патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием ИК, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы. Однако этот механизм не позволяет объяснить связь между гиперпродукцией аутоантител к внутриклеточным молекулам и разнообразием органной патологии, характерной для CAP3 целом, и гетерогенностью фенотипических вариантов этих болезней в частности [25].

Заслуживают специального обсуждения механизмы развития тромбоза, связанные с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) у пациентов с АФС. Напомним, что основным аутоантигеном, индуцирующим

синтез аФЛ при АФС, является естественный антикоагулянтный белок плазмы – $\beta 2$ -ГПИ (гликопротеин) I [123]. Циркулирующий $\beta 2$ -ГПИ не обладает иммуногенностью, но при его связывании с анионными клеточными мембранами (или окислении) происходит изменение конформации молекулы с формированием «скрытого» (cryptic) «иммуногенного» эпитопа, индуцирующего синтез «патогенных» анти- $\beta 2$ -ГПИ. Кумулятивное действие анти- $\beta 2$ -ГПИ и анти- $\beta 2$ -ГПИ ИК, связывающихся с TLR2 и TLR4, мембранными белками, экспрессирующимися на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах, активирует сигнальные пути медиаторов, участвующих в гиперкоагуляции и воспалении, включая NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и/или p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) [124].

Данные, касающиеся клинического значения аутоантител, суммированы в таблице 2.

12. Стадийность аутоиммунитета

Важное направление в изучении аутоиммунных заболеваний связано с разработкой концепции стадийности аутоиммунного патологического процесса, в рамках которого выделяют несколько фаз [44–46]: генетическая предрасположенность; «доброкачественный» (латентный) аутоиммунитет; преклинический аутоиммунитет (pre-clinical autoimmunity); аутоиммунные заболевания; постклинический аутоиммунитет (рис 1). Особый интерес представляет стадия преклинического аутоиммунитета, которая определяется как период времени, в течение которого развитие аутоиммунных нарушений (гиперпродукция аутоантител) не сопровождается развитием клинических проявлений заболевания. В некоторых случаях дополнительно выделяют состояние, определяемое как «неполное» аутоиммунное заболевание, при котором спектр клинических

проявлений недостаточен для постановки диагноза определенного аутоиммунного заболевания [125, 126]. Изучение стадийности аутоиммунитета представляет особый интерес, связанный с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к аутоантигенам.

13. Коморбидная патология

Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов. Ее следует отличать от «аутоиммунной» коморбидности, характеризующейся развитием нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента [42]. К наиболее часто встречающимся и прогностически значимым формам коморбидности при САРЗ относятся кардиоваскулярная патология, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), остеопоротические переломы, саркопения, нейропсихические расстройства, инфекции и злокачественные новообразования [33, 127–129]. Важным механизмом развития коморбидной патологии при САРЗ является возрастное воспаление (inflammaging), определяющееся как комплексный процесс ремоделирования иммунной системы, связанный со старением [130–132].

Особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов [123, 133, 134], которое в свою очередь рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология [135, 136]. Общие патогенетические механизмы атеросклеротического поражения аутоиммунных заболеваний включают активацию NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) инфламмосомы, гиперпродукцию ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН, гиперпродукцию аутоантител и др. Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22 009 375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 лиц группы контроля), свидетельствуют о том, что риск кардиоваскулярной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раза выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний (такой же, как и при сахарном диабете 2-го типа), особенно у людей моложе 45 лет, связан с традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, пол, социально-экономический статус, масса тела, артериальная гипертензия), увеличивает потребность в госпитализации и летальность [137]. В целом IR (incidence rate) сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составил 23,2 случая на 1000 пациентов/годы, а без аутоиммунных заболеваний — 15 случаев на 1000 пациентов/годы. Риск прогрессивно увеличивался по мере нарастания числа аутоиммунных заболеваний: при наличии одного аутоиммунного заболевания отношение риска (HR, hazard ratio) — 1,41; при наличии двух аутоиммунных заболеваний — HR=2,63; при наличии 2 и более аутоиммунных заболеваний — HR=3,79. У лиц молодого возраста (<45 лет) отношение рисков кардиоваскулярных заболеваний было выше (HR=2,33), чем у лиц среднего (55–64 года) (HR=1,76) и пожилого возраста (>75 лет) (HR=1,30). Среди аутоиммунных заболеваний наиболее высокий риск отмечен при ССД (HR=1,76), болезни Аддисона (HR=2,83), СКВ (HR=2,82), сахарном диабете 1-го типа (HR=2,36).

Примечательно, что кардиоваскулярный риск ассоциировался не только с кардиоваскулярными осложнениями атеросклероза, но и с кардиоваскулярной патологией в целом.

Привлекает внимание идиопатический рецидивирующий перикардит — характерное, хотя и редкое осложнение аутоиммунных заболеваний, развитие которого может отражать аутовоспалительный компонент их патогенеза [138, 139].

ИЗЛ — частое системное проявление ССД [140] и РА [141], определяющее неблагоприятный прогноз у пациентов. При ССД развитие ИЗЛ коррелирует с обнаружением «склеродермических» аутоантител (анти-Scl-70 и др.), при воспалительных миопатиях — с обнаружением «миозит-специфических» аутоантител, при РА — с обнаружением АЦБ, которые присутствуют не только в сыворотке, но и в мокроте и ткани легких уже на ранних стадиях заболевания, до клинически выраженного поражения суставов.

Хорошо известным осложнением аутоиммунных заболеваний является остеопороз, который при РА ассоциируется с цитокин-зависимыми механизмами костной резорбции [142], и саркопения [143].

Универсальной формой коморбидной патологии при аутоиммунных заболеваниях является поражение нервной системы, в первую очередь депрессивные расстройства, а также широкий спектр других нейропсихиатрических проявлений и фибромиалгия, отражающие общие механизмы аутоиммунитета и нейровоспаления [144–146].

14. COVID-19 и аутоиммунитет

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанного с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в том числе к роли аутоиммунитета и аутовоспаления [147–152]. Социальные и медицинские проблемы COVID-19 определяются развитием тяжелых, потенциально смертельных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, мультиорганная недостаточность), в основе которых лежат гипervоспалительные синдромы [153–156], осложняющиеся тромбовоспалением [157, 158]. Обсуждается существование общих патогенетических механизмов тромбовоспаления при COVID-19 (COVID-19 ассоциированная коагулопатия) и САРЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [157, 159]. У пациентов с COVID-19, пост-COVID-19 синдромом и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может наблюдаться развитие спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических и неревматических заболеваний [159–163]. Это позволило предположить «триггерную» роль вируса SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии при COVID-19 [151]. Наряду с теоретическими предположениями эта концепция получила определенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях. R. Chang

и соавт. [164] при анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отметили увеличение риска развития РА (HR=2,98), СКВ (HR=2,99), васкулитов (HR=1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (HR=1,78) и сахарного диабета 1-го типа (HR=2,68). В другом исследовании (640 701 человек с COVID-19) выявлено увеличение частоты развития аутоиммунной патологии (в наибольшей степени васкулитов) на 42,6% по сравнению с группой контроля ($n=1560357$) и другими аутоиммунными заболеваниями (на 23%) [165]. По данным U. Syed и соавт. [166] (458 147 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и 1 818 929 лиц группы контроля), выявлено нарастание частоты сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника и псориаза.

О сходстве фундаментальных механизмов аутоиммунитета при CAP3 и COVID-19 свидетельствуют данные об активации ЭФ-пути В-клеточного иммунного ответа, коррелирующего при СКВ с гиперпродукцией аутоантител и активным течением болезней [78, 79], а при COVID-19 — с критическим течением и летальностью [167]. Один из центральных механизмов, определяющих тяжелое течение

и летальность при COVID-19, ассоциируется с гиперпродукцией нейтрализующих аутоантител к ИФН- $\alpha 2$ [168–170], что дополняется аутосомально-рецессивными дефектами генов с потерей функции, регулирующих синтез ИФН типа I [170]. Примечательно, что при СКВ обнаружение антител к ИФН- $\alpha 2$ может приводить к тяжелому течению COVID-19 [171] и риску туберкулезной инфекции [172].

В последние годы для определения аутоантител быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающее классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании белковых микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и др. [173].

При адаптации этих методов в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр (более 50 типов) органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [174–176] (табл. 3).

Таблица 3. Аутоантитела при COVID-19

Авторы	Пациенты	Методы	Характеристики аутоантител	Результаты
Wang E.Y. и соавт. [177]	194 пациента, инфицированных SARS-CoV-2	REAP (антитела к 2770 внеклеточным белкам (экзопотеом))	Иммунные белки: функция и активация лимфоцитов Цитокины и хемокины: ГМ-КСФ, CXCL1, CXCL7, ИЛ-1 β , ИЛ-21, ИФН типов I и III Регуляторы ангиогенеза: RSP0S Тканевые антигены: NXPH1, PCSK1, SCL2A10, CD ЦНС: HCRT@ Рецепторы глутаматов	Корреляция с тяжестью заболевания, ингибция сигнализации, антагонизм активности рецепторов
Chang S.E. и соавт. [178]	147 пациентов с COVID-19	Белковые микрочипы	Антитела, ассоциирующиеся с CAP3: СКВ (АНА), миозит (MDA5, Mi-2, tPHK синтетаза) ССД (Th/To, фибрилларин, U11/U12 РНП), васкулиты (BPI), тромбоз (B2-ГП), миокардит (тропонин, MYH6); цитокины (MIP-1 α , ИЛ-12p70, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-22, ИЛ-33); факторы роста (VEGF)	Гиперпродукция АНА ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, активностью воспаления и высокими титрами антител к структурным (S1, S2, N) белкам SARS-CoV-2
Wong A.K.H. и соавт. [179]	64 пациента с COVID-19	Цитофлюориметрия, белковые микрочипы	Антитела к 260 аутоантигенам-кандидатам, экспрессирующиеся на мембране клеток легких и других тканей	У 93% пациентов с критическим течением обнаружены аутореактивные IgM-антитела
Juanes-Velasco P. и соавт. [180]	76 пациентов с COVID-19	NAPPA	Регуляторы роста клеток и апоптоза (кальвеолин 2) Ремоделирование сосудов (ANGPT2) Молекулы адгезии (селектин Е) Другие белки, ассоциирующиеся с возрастом (ANGPT2, CAV2, FGF2, PROC, MIC1, TNFRSF6B, CXCL8, MOK)	Ассоциация с COVID-19 ассоциированным ОРДС и возрастом
Consiglio C.R. и соавт. [181]	COVID-19: дети с МБС ($n=41$), взрослые ($n=19$)	Белковые микрочипы (9341 аутоантиген, 7669 уникальных белков)	Аутоантитела, выявляемые при аутоиммунных заболеваниях (эндоглобулин) Аутоантитела, характерные для MIS-C (MAP2K2, CSNK1A1, CSNK2A1, CSNK1E1)	Связь с развитием MIS-C, ассоциация с повреждением сосудов

Авторы	Пациенты	Методы	Характеристики аутоантител	Результаты
Gruber C.N. и соавт. [182]	Дети с MIS-C (n=9)	Белковые микрочипы (HuProt Array), 21000 интактных пептидов	Аутоантитела, ассоциирующиеся с CAP3 (анти-La, анти-Jo1) Аутоантитела к антигенам эндотелия и сердечной ткани (P2RX4, ECE1, MMO14) Аутоантитела к ЖКТ (MUC15, TSPAN13, SH3BP1) Аутоантитела к клеточным иммунным медиаторам (CD244, ИЛ-1A, IFNGR2, ИЛ-6R, LAMP1)	Регуляция иммунного ответа, межклеточной, адгезии, вкусовые ощущения
Pfeifer J. и соавт. [183]	Дети с MIS-C	ИФМ	IgG1-аутоантитела к гиперфосфорилированному ИЛ-1Ра; IgG1-аутоантитела к програнулину	Усиление сигнализации ИЛ-1
Baiocchi G.C. и соавт. [184]	161 пациент с COVID-19 (контроль n=70)	ИФМ (52 аутоантигена)	IgG- и IgA-аутоантитела, ассоциирующиеся с аутоиммунными заболеваниями	Корреляция с тяжестью COVID-19
Visavharathy L. и соавт. [185]	46 пациентов с COVID-19 после вакцинации	Аутоантигенные микрочипы; ИФМ	Аутоантитела, ассоциирующиеся с CAP3	Связь с тяжестью когнитивных нарушений
Taeschler P. и соавт. [186]	175 пациентов, перенесших COVID-19 (через 1 год после инфекции)	ИФМ; протеомный анализ	АНА, АНЦА	Транзиторное увеличение концентрации аутоантител, коррелирующее с титрами антител к SARS-CoV-2
Son K. и соавт. [187]	106 пациентов, перенесших COVID-19	Белковые микрочипы	АНА	Стойкое увеличение титров АНА ассоциируется с кашлем, одышкой, увеличением концентрации ФНО-α, Д-димера, СРБ
Woodruff M.C. и соавт. [188]	45 пациентов с COVID-19	ИФМ; хемилюминесценция	АНА, антитела к карбамилированным белкам	Аутоантитела обнаружены у 50% пациентов с тяжелым COVID-19
Rojas M. и соавт. [189]	100 пациентов с постковидным синдромом	Белковые микрочипы	116 типов IgG-аутоантител и 104 типа IgM-аутоантител	Только одно IgG-аутоантитело обнаружено у 83% пациентов, 2 и более – у 62% пациентов; ассоциация с анти-SARS-CoV-2
Bhadelia N. и соавт. [190]	40 пациентов с COVID-19	MILLIPLEX MAP	17 типов аутоантител	Увеличение концентрации 7 (из 17) аутоантител, включая анти-SSA/La, Sm, протеиназу 3, миелопероксидазу, Jo-1, Ku
Liu Y. и соавт. [191]	177 пациентов, перенесших COVID-19	Luminex Flex-MAP	91 белковый аутоантиген	Частота обнаружения аутоантител выше у женщин, чем у мужчин
Lichtenstein B. и соавт. [192]	110 пациентов с COVID-19	Luminex, ИФМ	«Сосудистые» аутоантитела и антитела, не связанные с HLA	Корреляция с тяжестью COVID-19 отсутствует
Park S.H. и соавт. [193]	132 пациента с COVID-19	НИФ	АНА	АНА обнаружены у 58,3% пациентов; корреляция с возрастом, активностью воспаления, 28-дневной летальностью
Feng A. и соавт. [194]	267 пациентов с тяжелыми инфекциями, не связанными с COVID-19	Luminex	58 цитокинов и 55 аутоантигенов	У 25% пациентов обнаружены аутоантитела к цитокинам или аутоантигенам, характерным для CAP3
Seeßle J. и соавт. [195]	95 пациентов, перенесших COVID-19	НИФ	АНА	АНА обнаружены у 43,6% пациентов; ассоциация с нейрокогнитивными симптомами
Umbrello A. и соавт. [196]	39 пациентов с COVID-19	НИФ	АНА, АНЦА, антитела к ГМ, антитела к МТ	Антитела обнаружены у 53,6% пациентов; связи с летальностью не отмечено
Moody R. и соавт. [197]	31 пациент, перенесший COVID-19	OmicsArray™ микрочип	102 аутоантигена	Аутоантитела обнаружены у 12–22% пациентов; обнаружение антител к кальпротектину ассоциировалось с выздоровлением
Muri J. и соавт. [198]	71 пациент, перенесший COVID-19	ИФМ	43 хемокина	Увеличение уровня аутоантител к CCL21, CXCL13, CXCL36, выздоровевших от COVID-19

Примечание: SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; REAP – rapid extracellular antigen profiling; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCL – chemokine (C-X-C motif) ligand; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ЦНС – центральная нервная система; СКВ – системная красная волчанка; АНА – антиядерные антитела; ССД – системная склеродермия; BPI – bactericidal-increasing protein; ГП – гликопротеин; MIP – macrophage inflammatory protein; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); Ig – иммуноглобулин; NAPPa – nucleic acid-programmable array; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; МВС – мультисистемный воспалительный синдром; MIS-C – multisystem inflammatory syndrome in children; CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИФМ – иммуноферментный метод АНЦА – антинейрофильные цитоплазматические антитела; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; НИФ – непрямая иммунофлюоресценция; ГМ – гладкая мускулатура; МТ – митохондрия

С использованием метода REAP (rapid extracellular antigen profiling) в сыворотке пациентов с аутоиммунными заболеваниями (СКВ) [199] и COVID-19 [177] обнаружены аутоантитела, взаимодействующие с широким спектром белковых молекул, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента), и мембранными белками различных клеток. Патогенетические эффекты этих аутоантител связаны с ингибированием иммунорецепторной сигнализации и нарушением композиции периферических иммунных клеток, что, как полагают, приводит к нарушению функции клеток иммунной системы и ослаблению контроля вирусной инфекции. А.К.Н. Wong и соавт. [179] с использованием проточной цитофлюориметрии, функциональных тестов и аналитического протеомного анализа обнаружили в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 высокоаффинные комплемент-активирующие аутоантела изотипа IgM (реже – IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких. Следует, однако, подчеркнуть высокую частоту обнаружения аутоантител к цитокинам и аутоантител, характерных для CAP3, в сыворотках пациентов с тяжелыми инфекциями, не связанными с COVID-19 [194].

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к антифосфолипидному синдрому, проявляющемуся рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией и присутствием антифосфолипидных антител [200, 201]. В рамках АФС выделяют так называемый катастрофический АФС – редкую потенциально летальную патологию, характеризующуюся распространенным внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию. В плане оценки результатов связи между гиперпродукцией аФЛ и развитием COVID-19 коагулопатии следует принимать во внимание существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [202, 203], при котором (как и при COVID-19) обнаруживаются не «классические» аФЛ (аКЛ и анти- β_2 -ГПИ), а антитела, реагирующие с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков (нейтральные и отрицательно заряженные ФЛ, виментин, протромбин, аннексин A5 и др.), тромбоцитами, сосудистым эндотелием [204, 205] и аФЛ IgA. При COVID-19 выявление «классических» аФЛ в большей степени коррелирует с тяжелым течением заболевания, чем с тромбозами [206–209], хотя имеются данные о том, что обнаружение высоких титров аФЛ ассоциируется с рецидивированием тромбоэмболических осложнений [210]. Получены данные об ассоциации между развитием тромбозов, тяжестью заболевания, риском летальности и обнаружением антител, реагирующих с ФЛ-связывающими белками, в том числе с комплексом лизофосфатидиловой кислоты и рецептора белка C [211] и аннексином A2 [212]. По данным других исследований, при COVID-19 обнаружение аФЛ ассоциируется с тяжестью COVID-19, а развитие неврологических нарушений и венозных тромбозов – только с антителами к фосфатидилсерину и протромбину [213].

Общий аутоиммунный механизм «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИВРЗ может быть связан с образованием NETs, который является «источником» аутоантигенов и индуцирует синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез ауто-

антител. В сыворотках пациентов с COVID-19 [214], СКВ с или без АФС [215, 216] и РА [217] обнаружены «стабилизирующие» антитела к компонентам NET. Примечательно, что при COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов (включая образование NETs) [205], а аФЛ, в первую очередь анти- β_2 -ГПИ, обладают способностью индуцировать NETs [218]. При этом увеличение уровня аФЛ и маркеров NETs наблюдается у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [219], а у пациентов с COVID-19 увеличение концентрации IgG аКЛ и маркеров NETs (цитруллинированный гистон) ассоциируется с тяжестью COVID-19 [220]. Полагают, что потенциальное патогенетическое значение анти-NET аутоантител связано с их способностью стабилизировать структуру NET и тем самым замедлять их клиренс из кровяного русла и активировать систему комплемента [221]. Эти данные позволяют обсуждать существование называемого «COVID-19 индуцированного АФС-подобного синдрома» [157, 176].

Гиперпродукция характерных для CAP3 АНА также ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, активностью воспаления [178, 188, 189, 194] и высокими титрами антител к структурным (S1, S2, N) белкам SARS-CoV-2 [178]. В сыворотках пациентов с COVID-19 присутствуют антител к ДНК (а также антитела к лизату эритроцитов и фосфатидилсерину), которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, увеличением уровней лактатдегидрогеназы, креатинкиназы (маркеры клеточного повреждения) и D-димера [222], а также циркулирующей ДНК [223], что потенциально может способствовать образованию «патогенных» ДНК – анти-ДНК ИК.

Интересным примером общности патогенетических механизмов COVID-19 и CAP3 является субтип ДМ – так называемый анти-MDA5 синдром (амиопатический ДМ) [224]. Его характерным лабораторным биомаркером является анти-MDA-5. Напомним, что белок MDA5 выполняет функцию внутриклеточного «сенсора» вирусной РНК (в том числе коронавируса) [225]. Спектр клинических проявлений анти-MDA синдрома характеризуется развитием васкулита и прогрессирующего ИЗЛ, сходного с COVID-19 пневмонией. Интересно, что при COVID-19 увеличение концентрации анти-MDA-5 антител коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом [226].

Приимая во внимание фундаментальную роль ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2 как рецептора для SARS-CoV-2 и других компонентов системы ренин – ангиотензин (РАС) привлекает внимание обнаружение у пациентов с COVID-19 антител к АПФ2 [227–229], рецептору ангиотензина 1-го типа [227] и эндотелину [229]. При этом обнаружение IgM антител к АПФ2 коррелируют с тяжестью COVID-19, развитием комплемент-зависимого повреждения эндотелия [227], нарушением регуляции артериального давления, низкой оксигенацией кислородом [230]. Предполагается, что антитела к АПФ2, синтез которых наблюдается на фоне вакцинации против SARS-CoV-2, представляют собой анти-идиотипические антитела к S-белку SARS-CoV-2 [231].

Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19, пост-COVID-19 синдромом [232] и CAP3 [233] функционально активных аутоантител к GPCRs, увеличение концентрации которых коррелирует с тяжестью COVID-19 [232, 233].

15. Фармакотерапия

Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований [234–237]. Для лечения САРЗ в начале XXI века специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-23) [238, 239] и ИФН- α [240], патологическую активацию В-клеток [241, 242], ко-стимуляцию Т-клеток [243], а в последние годы — группа синтетических «таргентных» препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK [244, 245] (табл. 4).

Следует подчеркнуть, что многие препараты, разрабатываемые для лечения РА (например, ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-1), в последующем были репозиционированы для лечения других ИВРЗ, что позволило расширить представления о ведущих патогенетических механизмах, лежащих в основе этих заболеваний, и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета, аутовоспаления и регуляции иммунной системы в целом. Это послужило основанием для разработки «терапевтической» классификации ИВРЗ (рис. 2). Напомним, что тераностика определяется как направление научных исследований, объединяющее диагностику заболевания и персонифицированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью.

Таблица 4. Генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Препараты	Зарегистрированные показания
Генно-инженерные биологические препараты	
Ингибиторы ФНО-α	
Инфликсимаб: химерное МАТ к ФНО-α	РА, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит
Адалимумаб: человеческое МАТ к ФНО-α	
Голимумаб: человеческое МАТ к ФНО-α	
Цертолизумаба пэггол: пэггированный Fab-фрагмент гуманизированного МАТ к ФНО-α	
Этанерцепт: рекомбинантный ФНОР, конъюгированный с Fc-IgG	
Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6	
Тоцилизумаб: гуманизированное МАТIgG₁ к ИЛ-6 рецептору	РА, ювенильный идиопатический артрит, гигантоклеточный артериит
Сарилумаб: человеческое МАТ к ИЛ-6Р	
Олоклизумаб: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) МАТ G4/каппа к ИЛ-6	
Левилимаб: человеческое МАТ к ИЛ-6Р	
Ингибиторы ИЛ-17	
Секукинумаб: человеческие МАТ к ИЛ-17А	Псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит
Нетакимаб: гуманизированные МАТ к ИЛ17А	
Ингибиторы ИЛ-23	
Гуселькумаб: человеческие МАТ к ИЛ-23	Псориаз, псориатический артрит
Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23	
Устекинумаб: человеческие IgGk к p40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Псориаз, псориатический артрит
Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток	
Абатацепт: рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-IgG	РА, псориатический артрит
Деплеция CD20 В-клеток	
Ритуксимаб: химерные МАТ к CD20	РА, СКВ, АНЦА-васкулиты, другие САРЗ, вульгарная пузырчатка
Ацелбия: химерные МАТ к CD20	
Ингибиторы ИЛ-1	
Анакинра: рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1	Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых
Канакинумаб: человеческие МАТ IgG1/каппа к ИЛ-1	
Модуляция функции В-клеток	
Белимумаб: человеческие МАТ IgG1 , к BAFF (BlyS)	СКВ

Препараты	Зарегистрированные показания
Ингибиторы ИФН типа I	
• Анифролумаб: человеческие mAT IgG1 IFNAR1	СКВ
Ингибиторы янус-киназ	
• Тофацитиниб (JAK1/3)	РА, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, atopический дерматит
• Барицитиниб (JAK1/2)	
• Упадацитиниб (JAK1)	

Примечание: ФНО- — фактор некроза опухоли ; mAT — моноклональное антитело; ФНОР — рецептор фактора некроза опухоли; Ig — иммуноглобулин; РА — ревматоидный артрит; ИЛ — интерлейкин; CTLA4 — cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; СКВ — системная красная волчанка; АНЦА — антинейрофильные цитоплазматические антитела; CAP3 — системные аутоиммунные ревматические заболевания; BAFF — фактор активации В-клеток семейства TNF (B cell activating factor belonging to the TNF family); СКВ — системная красная волчанка; JAK — Janus kinase

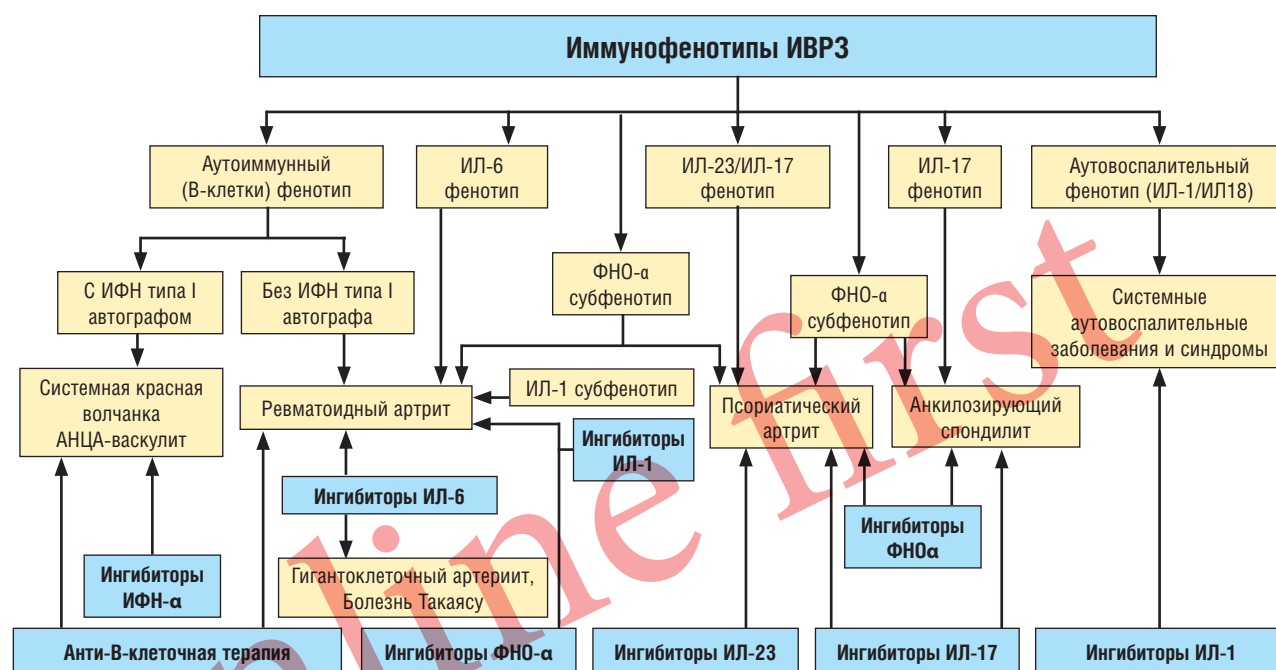


Рис. 2. «Тераностическая» классификация иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ)

Е.Л. Насонов, 2022

Наряду с созданием новых препаратов и поиском новых «мишеней» большое внимание уделяется разработке стратегии лечения CAP3 в рамках концепции «лечение до достижения цели» («treat-to-target»), направленной на достижение ремиссии [246, 247].

В рамках проблем фармакотерапии основное внимание будет уделено материалам, касающимся контролирования в первую очередь «аутоиммунного» компонента патогенеза CAP3.

15.1. Коррекция дефицита витамина D

Представленные ранее данные о роли гиповитаминоза D в развитии аутоиммунитета получили подтверждение в клинических исследованиях и свидетельствуют о возможности профилактики аутоиммунной патологии. Согласно материалам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования VITAL ($n=25871$), прием витамина D (2000 ME/сут.) и омега-3 жирных кислот (1000 мг/сут.) в течение 5 лет приводил к снижению частоты аутоиммунных заболеваний на 22% в общей популяции пациентов мужчин и женщин старше 65 лет [248].

15.2. Анти-В-клеточная терапия

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток (ПК), представляет особый интерес [241, 242, 249, 250]. К ним относятся mAT к CD20: ритуксимаб (РТМ) и др.; mAT к другим В-клеточным мембранным молекулам; mAT, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; mAT к ПК; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. РТМ официально зарегистрирован для лечения РА и АНЦА-ассоциированных васкулитов и с успехом применяется в клинической практике (off-label) при широком спектре CAP3. Однако клиническая эффективность терапии РТМ при различных аутоиммунных заболеваниях (и у отдельных больных) существенно отличается. Учитывая данные, свидетельствующие о связи между клинической эффективностью РТМ с длительностью и выраженностью деплеции В-клеток, представляет интерес

применение препарата обинутумаб (obinutuzumab), представляющего собой гуманизированные МАТ типа II к CD20, которые обладают более выраженной цитотоксической активностью в отношении В-клеток по сравнению с РТМ [251]. Следует подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 применение анти-В-клеточной терапии должно проводиться с особой осторожностью в связи с высоким риском тяжелого течения инфекции и летальности [252].

Важным достижением фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие МАТ к BAFF, разработанные для лечения СКВ [82, 249]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия», теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов.

Критическим компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные ПК, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [253]. Селективный подход к элиминации ПК связан с применением МАТ к CD38 (мембранный белок ПК) — даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих ПК, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ и АФС [254, 255].

Новое направление лечения аутоиммунных заболеваний связано с использованием CAR-T-клеточной терапии [256, 257]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоаффинного антиген-связывающего домена МАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал для элиминации клеток, не экспрессирующих молекулы ГКГ. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии продемонстрирована на экспериментальных моделях СКВ — мышах линий MRL и (NZBxNZW) F1 [258]. Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентки с тяжелой рефрактерной СКВ [259, 260] и ПМ/ДМ (антисинтетазный синдром) [261].

15.3. Блокирование интерферона типа I

Как уже отмечалось, среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ и, вероятно других аутоиммунных заболеваний, особое значение имеют нарушения регуляции синтеза ИФН типа I. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного

с использованием МАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I [262]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие МАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН-α — IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) с высокой афинностью. Данные РПКИ свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания, в первую очередь протекающего с преимущественным поражением кожи [263].

15.4. Ингибиторы JAK

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK [244, 264–266]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при аутоиммунных заболеваниях является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и модуляция активности В-клеток [267]. Продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK при моногенных интерферопатиях (синдром Aicardi — Goutieres, ознобленная (chilblain) волчанка) и положительна (динамика) клинических проявлений у пациентов с СКВ [268, 269].

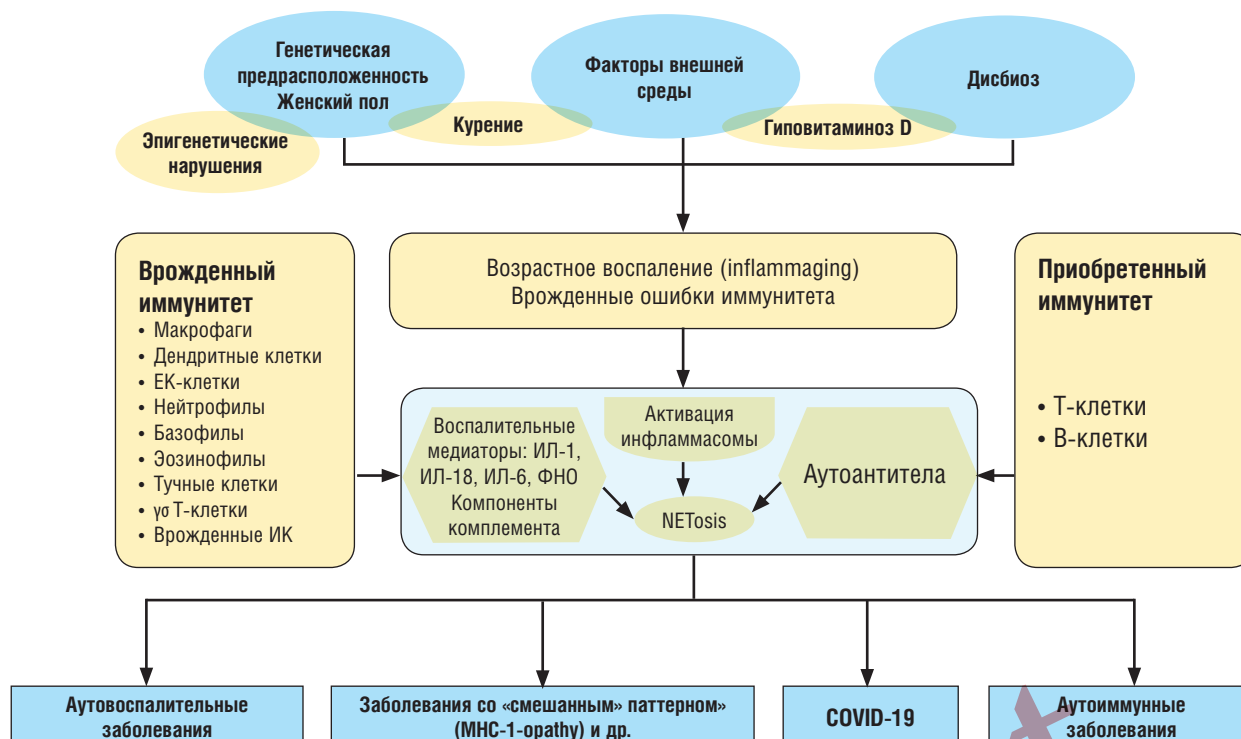
15.5. Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток

Расширяются показания для применения при САРЗ препарата абатацепт (АБЦ), блокирующего ко-стимуляцию Т-клеток, первоначально разработанного для лечения РА [243, 270]. Теоретическим обоснованием для применения АБЦ при САРЗ является его способность блокировать В-клеточный иммунитет, модулируя функциональную активность нерецепторной тирозинкиназы Syk (spleen tyrosine kinase) — ключевого регулятора функциональной активности В-клеток, а также подавление дифференцировки и пролиферации Т-фолликулярных хелперных клеток [271]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности АБЦ при СКВ [272], ДМ [273], ССД [274, 275], АНЦА-ассоциированном системном васкулите [276] и, особенно, первичном синдроме Шегрена [277].

15.6. Другие методы лечения

При развитии тяжелого тромбовоспаления, связанного с активацией системы комплемента, все шире используются гуманизированные МАТ IgG2/4k антитела (экулизумаб), блокирующие C5a-компонент комплемента и образование мембрано-атакующего комплекса [278], а также препарат авакопан (avacopan), представляющий собой пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов, который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [279].

Важную роль в лечении САРЗ, в первую очередь относящихся к «аутоиммунно-аутовоспалительным» фенотипам, играют МАТ к «провоспалительным» цитокинам, включая ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1. Особый интерес представляет применение МАТ к ИЛ-17, которые в настоящее время проходят РПКИ (фазы II/III) при СКВ, ССД, СШ и гигантоклеточном артериите [280, 281].



Е.Л. Насонов, 2023

Рис. 3. Общие механизмы аутоиммунитета и аутовоспаления

16. Заключение

Аутоиммунные заболевания представляют собой одну из центральных проблем биологии и медицины XXI века, а аутоиммунитет является одним из важнейших механизмов широкого спектра хронических воспалительных заболеваний человека и характеризуется универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и механизмами патогенеза, затрагивающими активацию как приобретенного, так и врожденного иммунитета (рис.3). Привлекает внимание иммунопатология COVID-19, развитие тромбовоспаления при котором является ярким примером тяжелых последствий аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов, индуцированных факторами внешней среды.

Достижения молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии CAP3 в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины. Расшировка механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике, поиск новых «мишеней» терапии аутоиммунных заболеваний человека на основе технологий искусственного интеллекта относятся к числу приоритетных направлений биологии и медицины XXI века. Учитывая данные о высокой частоте коморбидных заболеваний, нередко определяющей прогноз у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение кардиоваскулярной патологии, ИЗЛ, остеопороза и саркопении должны стать интегральным компонентом ведения пациентов с CAP3 и разработки программ скрининга для проведения превентивной терапии.

Дальнейшие фундаментальные и клинические исследования должны быть сконцентрированы на решении следующих основных проблем [236, 282–285].

Причины развития аутоиммунной патологии

- Как, когда и у кого индуцируется аутоиммунный процесс?
- Каким образом аутоиммунный ответ, начинающийся в одном органе, приводит к аутоиммунному поражению других органов?

Генетическая предрасположенность

- Какие факторы определяют предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и выздоровлению?
- Почему одного больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний?

Взаимодействия генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов

- Какова роль факторов внешней среды (инфекция, ксенобиотики и др.) в развитии аутоиммунитета?
- Каким образом нарушение микробиоты связано с развитием аутоиммунных заболеваний?

Патогенетические механизмы

- Каким образом антигены системы HLA вносят вклад в развитие аутоиммунных заболеваний?
- Каким образом аутореактивные Т-клетки избегают нормальной иммунной толерантности и вызывают развитие аутоиммунитета?
- Какие компоненты иммунной системы определяет клинический фенотип каждого аутоиммунного заболевания?

Фармакотерапия

- Почему терапия эффективна у одних и неэффективна у других пациентов с одним и тем же аутоиммунным заболеванием?
- Почему лечение одних аутоиммунных заболеваний может провоцировать или ухудшать течение других аутоиммунных заболеваний?
- Можно ли вылечить аутоиммунные заболевания, если восстановить иммунную толерантность?

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science*. 2021;374(6571):1070–1075. doi: 10.1126/science.abi5200
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Kerner G, Neehus AL, Philippot Q, Bohlen J, Rinchai D, Kerrouche N, et al. Genetic adaptation to pathogens and increased risk of inflammatory disorders in post-Neolithic Europe. *Cell Genom*. 2023;3(2):100248. doi: 10.1016/j.xgen.2022.100248
- Hedrich CM, Tsokos GC. Bridging the gap between autoinflammation and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2013;147(3):151–154. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.006
- Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol*. 2017;241(2):123–139. doi: 10.1002/path.4812
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716–724. doi: 10.1038/ni.3731
- Hedrich CM. Shaping the spectrum — From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol*. 2016;165:21–28. doi: 10.1016/j.clim.2016.03.002
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev*. 2011;24(1):5–19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
- Stanway JA, Isaacs JD. Tolerance-inducing medicines in autoimmunity: Rheumatology and beyond. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e565–e575. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30100-4
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430–437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19(7):665–673. doi: 10.1038/s41590-018-0120-4
- Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):283–297. doi: 10.1007/s00281-019-00733-8
- Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2013;146(1):34–45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10.005
- Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in autoimmunity: Role in induction, regulation, and treatment. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):695–703. doi: 10.1089/jir.2011.0065
- Chetaille Nézondet AL, Poubelle PE, Pelletier M. The evaluation of cytokines to help establish diagnosis and guide treatment of autoinflammatory and autoimmune diseases. *J Leukoc Biol*. 2020;108(2):647–657. doi: 10.1002/JLB.5MR0120-218RRR
- Kochi Y. Genetics of autoimmune diseases: Perspectives from genome-wide association studies. *Int Immunol*. 2016;28(4):155–161. doi: 10.1093/intimm/dxw002
- Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1612–1623. doi: 10.1056/NEJMra1100030
- Ballestar E, Sawalha AH, Lu Q. Clinical value of DNA methylation markers in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(9):514–524. doi: 10.1038/s41584-020-0470-9
- Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic alterations of the immune system in the pathogenesis of autoimmune diseases. *PLoS Biol*. 2023;21(4):e3002084. doi: 10.1371/journal.pbio.3002084
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228–2233. doi: 10.1172/JCI78088
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–395. doi: 10.1111/joim.12395
- Liu E, Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):307–315. doi: 10.1097/BOR.0000000000000594
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023 May 10;1–16. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
- Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: 10.3390/v15030782
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628–639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
- van Wesemael TJ, Huizinga TWJ, Toes REM, van der Woude D. From phenotype to pathophysiology — Placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e166–e167. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases? *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100129. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100129
- Barturen G, Beretta L, Cervera R, Van Vollenhoven R, Alarcón-Riquelme ME. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):75–93. doi: 10.1038/nrrheum.2017.220
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):169–182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — Problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169–182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
- Buckley CD, Chernajovsky L, Chernajovsky Y, Modis LK, O'Neill LA, Brown D, et al. Immune-mediated inflammation across disease boundaries: Breaking down research silos. *Nat Immunol*. 2021;22(11):1344–1348. doi: 10.1038/s41590-021-01044-7

33. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
34. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3): 230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
35. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-740. doi: 10.1038/nrrheum.2015.147
36. Kuiper JJ, Prinz JC, Stratikos E, Kuśnierczyk P, Arakawa A, Springer S, et al.; EULAR studygroup MHC-I-opathies. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': Identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):887-896. doi: 10.1136/ard-2022-222852
37. Scrivo R, D'Angelo S, Carriero A, Castellani C, Perrotta FM, Conti F, et al. The conundrum of psoriatic arthritis: A pathogenetic and clinical pattern at the midpoint of autoinflammation and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(1):72-85. doi: 10.1007/s12016-021-08914-w
38. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: An autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):387-404. doi: 10.1038/s41584-021-00625-y
39. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
40. Shin JI, Lee KH, Joo YH, Lee JM, Jeon J, Jung HJ, et al. Inflammation and autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;103:102299. doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.010
41. Kahlenberg JM, Kang I. Advances in disease mechanisms and translational technologies: Clinicopathologic significance of inflammasome activation in autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):386-395. doi: 10.1002/art.41127
42. Eaton WW, Nguyen TQ, Pedersen MG, Mortensen PB, Rose NR. Comorbidity of autoimmune diseases: A visual presentation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102638. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102638
43. Rojas M, Ramirez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rodriguez-Jimenez M, Zapata E, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2022;126:102780. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102780
44. Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelar SE, van Schaardenburg D. Preclinical autoimmune disease: A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and type 1 diabetes. *Front Immunol*. 2022;13:899372. doi: 10.3389/fimmu.2022.899372
45. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
46. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
47. McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: Past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):680-686. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1
48. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266
49. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
50. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223-243. doi: 10.1006/clin.1997.4412
51. Thomas SL, Griffiths C, Smeeth L, Rooney C, Hall AJ. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom. *Am J Public Health*. 2010;100(11):2279-2287. doi: 10.2105/AJPH.2009.180273
52. Mitratza M, Klijs B, Hak AE, Kardaun JWP, Kunst AE. Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1321-1330. doi: 10.1093/rheumatology/keaa537
53. David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):3-12. doi: 10.1111/cei.13101
54. Zhang HG, McDermott G, Seyok T, Huang S, Dahal K, L'Yi S, et al. Identifying shared genetic architecture between rheumatoid arthritis and other conditions: A phenome-wide association study with genetic risk scores. *EBioMedicine*. 2023;92:104581. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104581
55. Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Gauckler P, Li H, et al. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):513-522. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.004
56. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2023;137:102979. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102979
57. Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*. 2016;213(12):2527-2538. doi: 10.1084/jem.20161596
58. Costa F, Beltrami E, Mellone S, Sacchetti S, Boggio E, Gigliotti CL, et al. Genes and microbiota interaction in monogenic autoimmune disorders. *Biomedicine*. 2023;11(4):1127. doi: 10.3390/biomedicine11041127
59. Cepika AM, Sato Y, Liu JM, Uyeda MJ, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1679-1695. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.026
60. Xiao F, Rui K, Shi X, Wu H, Cai X, Lui KO, et al. Epigenetic regulation of B cells and its role in autoimmune pathogenesis. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(11):1215-1234. doi: 10.1038/s41423-022-00933-7
61. Zhang L, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. Clinical significance of miRNAs in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2020;109:102438. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102438
62. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: State of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4
63. Kopp W. Pathogenesis of (smoking-related) non-communicable diseases — Evidence for a common underlying pathophysiological pattern. *Front Physiol*. 2022;13:1037750. doi: 10.3389/fphys.2022.1037750
64. Ishikawa Y, Terao C. The impact of cigarette smoking on risk of rheumatoid arthritis: A Narrative review. *Cells*. 2020;9(2):475. doi: 10.3390/cells9020475
65. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542-557. doi: 10.1038/s41584-018-0070-0
66. Cutolo M, Smith V, Paolino S, Gotelli E. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):265-287. doi: 10.1038/s41584-023-00944-2
67. Shaheen WA, Quraishi MN, Iqbal TH. Gut microbiome and autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(2):161-174. doi: 10.1093/cei/uxac057
68. Galgani M, Bruzzaniti S, Matarese G. Immunometabolism and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2020;67:10-17. doi: 10.1016/j.coi.2020.07.002

69. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – An overview. *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):49–64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
70. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017;31(4):213–223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
71. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607–616. doi: 10.1111/jth.15082
72. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020 Jan 23;135(4):239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
73. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303–315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
74. Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells.* 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
75. de Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(3):253–262. doi: 10.1093/cei/uxac090
76. Mouat IC, Goldberg E, Horwitz MS. Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(8):402. doi: 10.1007/s00018-022-04433-9
77. Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. *J Clin Med.* 2017;6(1):12. doi: 10.3390/jcm6010012
78. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated Toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2018;49(4):725–739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015
79. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev.* 2019;288(1):136–148. doi: 10.1111/imr.12741
80. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365–373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
81. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69–77. doi: 10.1038/nbt.2076
82. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367–383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367–383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
83. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626–635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
84. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5–9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
85. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. *Semin Cancer Biol.* 2020;64:93–101. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012
86. Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(9):567–575. doi: 10.1038/s41577-022-00693-5
87. Воробьева НВ, Черняк БВ. НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020;85(10):1383–1397. [Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Moscow).* 2020;85(10):1383–1397 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0320972520100061
88. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(2):134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105
89. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):274–288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
90. Paget C, Doz-Deblauwe E, Winter N, Briard B. Specific NLRP3 inflammasome assembling and regulation in neutrophils: Relevance in inflammatory and infectious diseases. *Cells.* 2022;11(7):1188. doi: 10.3390/cells11071188
91. Crow MK, Olfert M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:369–393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
92. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452–461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
93. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2020;67:87–94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
94. Antiochos B, Casciola-Rosen L. Interferon and autoantigens: intersection in autoimmunity. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1165225. doi: 10.3389/fmed.2023.1165225
95. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194–2202. doi: 10.1172/JCI78084
96. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Cheresheva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear autoantibodies in health: autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies (Basel).* 2021;10(1):9. doi: 10.3390/antib10010009
97. Dillon CF, Weisman MH, Miller FW. Population-based estimates of humoral autoimmunity from the U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960–2014. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226516. doi: 10.1371/journal.pone.0226516
98. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):1026–1035. doi: 10.1002/art.41214
99. Rivera-Correa J, Rodriguez A. Autoantibodies during infectious diseases: Lessons from malaria applied to COVID-19 and other infections. *Front Immunol.* 2022;13:938011. doi: 10.3389/fimmu.2022.938011
100. Sakowska J, Arcimowicz Ł, Jankowiak M, Papak I, Markiewicz A, et al. Autoimmunity and cancer – Two sides of the same coin. *Front Immunol.* 2022;13:793234. doi: 10.3389/fimmu.2022.793234
101. Porsch F, Mallat Z, Binder CJ. Humoral immunity in atherosclerosis and myocardial infarction: From B cells to antibodies. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2544–2562. doi: 10.1093/cvr/cvab285
102. Meier LA, Binstadt BA. The contribution of autoantibodies to inflammatory cardiovascular pathology. *Front Immunol.* 2018;9:911. doi: 10.3389/fimmu.2018.00911
103. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(12):798–813. doi: 10.1038/s41577-021-00543-w
104. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science.* 2023;379(6639):1298–1300. doi: 10.1126/science.ade0113
105. Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103015. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103015
106. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Poletaeva AA, Pukhalenko AI, Koshkina IA, Churilov LP, et al. Autoantibody correlation signatures in fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis/chronic

- fatigue syndrome: Association with symptom severity. *Biomedicine*. 2023;11(2):257. doi: 10.3390/biomedicine11020257
107. Malle L, Patel RS, Martin-Fernandez M, Stewart OJ, Philip-pot Q, Buta S, et al. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c⁺ B cells. *Nature*. 2023;615(7951):305-314. doi: 10.1038/s41586-023-05736-y
 108. Zhang T, Feng X, Dong J, Xu Z, Feng B, Haas KM, et al. Cardiac troponin T and autoimmunity in skeletal muscle aging. *Geroscience*. 2022;44(4):2025-2045. doi: 10.1007/s11357-022-00513-7
 109. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in primary immunodeficiency disorders: An updated review on pathogenic and clinical implications. *J Clin Med*. 2021;10(20):4729. doi: 10.3390/jcm10204729
 110. Shome M, Chung Y, Chavan R, Park JG, Qiu J, LaBaer J. Serum autoantibodyome reveals that healthy individuals share common autoantibodies. *Cell Rep*. 2022;39(9):110873. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110873
 111. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
 112. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
 113. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-338. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-338 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
 114. Volkov M, Coppola M, Huizinga R, Eftimov F, Huizinga TWJ, van der Kooij AJ, et al.; T2B Consortium. Comprehensive overview of autoantibody isotype and subclass distribution. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):999-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.023
 115. Fritzler MJ, Choi MY, Satoh M, Mahler M. Autoantibody discovery, assay development and adoption: Death valley, the sea of survival and beyond. *Front Immunol*. 2021;12:679613. doi: 10.3389/fimmu.2021.679613
 116. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387. doi: 10.1084/jem.20211387
 117. Scherer HU, van der Woude D, Toes REM. From risk to chronicity: Evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(7):371-383. doi: 10.1038/s41584-022-00786-4
 118. Kissel T, Toes REM, Huizinga TWJ, Wührer M. Glycobiology of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(1):28-43. doi: 10.1038/s41584-022-00867-4
 119. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
 120. Monahan RC, van den Beukel MD, Borggreven NV, Fronczek R, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, et al. Autoantibodies against specific post-translationally modified proteins are present in patients with lupus and associate with major neuropsychiatric manifestations. *RMD Open*. 2022;8(1):e002079. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002079
 121. Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102646. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102646
 122. Konecny I, Tzartos J, Mané-Damas M, Yilmaz V, Huijbers MG, Lazaridis K, et al. IgG4 Autoantibodies in organ-specific autoimmune pathologies: Reviewing class switching, antibody-producing cells, and specific immunotherapies. *Front Immunol*. 2022;13:834342. doi: 10.3389/fimmu.2022.834342
 123. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
 124. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w
 125. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафилина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
 126. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
 127. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 128. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
 129. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776
 130. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018;40:17-35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003
 131. Alsaleh G, Richter FC, Simon AK. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):694-710. doi: 10.1038/s41584-022-00863-8
 132. Santos-Moreno P, Burgos-Angulo G, Martinez-Ceballos MA, Pizano A, Echeverri D, Bautista-Niño PK, et al. Inflammaging as a link between autoimmunity and cardiovascular disease: The case of rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001470. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001470
 133. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May 25. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7
 134. Appleton BD, Major AS. The latest in systemic lupus erythematosus-accelerated atherosclerosis: Related mechanisms inform assessment and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):211-218. doi: 10.1097/BOR.0000000000000773
 135. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: Roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(4):251-265. doi: 10.1038/s41577-021-00584-1
 136. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(8):522-542. doi: 10.1038/s41569-021-00668-4
 137. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6
 138. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lopalco A, Emmi G, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(5):265-274. doi: 10.1016/j.tcm.2020.04.006
 139. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакира). *Научно-*

- практическая ревматология. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
140. Ананьева ЛП. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):87-95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-87-95
 141. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
 142. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361. doi: 10.3390/jcm9103361
 143. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, et al. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5678. doi: 10.3390/ijms21165678.
 144. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
 145. Altmann DM. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease. *Immunology*. 2018;154(2):167-168. doi: 10.1111/imm.12943
 146. Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. *World Psychiatry*. 2021;20(2):298-299. doi: 10.1002/wps.20873
 147. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
 148. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort; Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 2022;603(7902):587-598. doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
 149. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
 150. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
 151. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
 152. Sher EK, Čosović A, Džidić-Krivić A, Farhat EK, Pinjić E, Sher F. COVID-19 a triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases. *Life Sci*. 2023;319:121531. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121531
 153. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
 154. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boynton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jul 11. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7
 155. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
 156. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):469-479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469-479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
 157. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицына ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
 158. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
 159. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
 160. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
 161. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883
 162. Metyas S, Chen C, Aung T, Ballester A, Cheav S. Rheumatologic manifestations of post SARS-CoV-2 infection: A case series. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(4):346-351. doi: 10.2174/157339711866622021155716
 163. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review. *Front Immunol*. 2021;12:645013. doi: 10.3389/fimmu.2021.645013
 164. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
 165. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023 Jun 19. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0
 166. Syed U, Subramanian A, Wraith DC, Lord JM, McGee K, Ghokale K, et al. The incidence of immune mediated inflammatory diseases following COVID-19: A matched cohort study in UK primary care. *medRxiv* 2022;10.06.22280775. doi: 10.1101/2022.10.06.22280775
 167. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses

- correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1506–1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
168. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al.; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
 169. Wang X, Tang Q, Li H, Jiang H, Xu J, Bergquist R, Qin Z. Autoantibodies against type I interferons in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2023;130:147–152. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.011
 170. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: From cells to organisms. *Curr Opin Immunol.* 2022;74:172–182. doi: 10.1016/j.coi.2022.01.003
 171. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv.* 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
 172. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, Farkh C, Daugas E, Descamps V, et al. Autoantibodies against IFN α in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: A retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. doi: 10.1038/s41598-022-15508-9
 173. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
 174. Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K. Autoantibodies in COVID-19: Frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102754. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102754
 175. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
 176. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5–30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
 177. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
 178. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
 179. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Rep Med.* 2021;2(6):100321. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100321
 180. Juanes-Velasco P, Landeira-Viñuela A, García-Vaquero ML, Lecrevisse Q, Herrero R, Ferruelo A, et al. SARS-CoV-2 infection triggers auto-immune response in ARDS. *Front Immunol.* 2022;13:732197. doi: 10.3389/fimmu.2022.732197
 181. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al.; CACTUS Study Team. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968–981.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
 182. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982–995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
 183. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P, Regitz E, et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(5):e329–e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
 184. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Cross-sectional analysis reveals autoantibody signatures associated with COVID-19 severity. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28538. doi: 10.1002/jmv.28538
 185. Visvabharathy L, Zhu C, Orban ZS, Yarnoff K, Palacio N, Jimenez M, et al. Autoantibody production is enhanced after mild SARS-CoV-2 infection despite vaccination in individuals with and without long COVID. *medRxiv.* 2023;2023.04.07.23288243. doi: 10.1101/2023.04.07.23288243
 186. Taeschler P, Cervia C, Zurbuchen Y, Hasler S, Pou C, Tan Z, et al. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures. *Allergy.* 2022;77(8):2415–2430. doi: 10.1111/all.15302
 187. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
 188. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naive B cells and *de novo* autoreactivity in severe COVID-19. *Nature.* 2022;611(7934):139–147. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0
 189. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):129. doi: 10.1186/s12967-022-03328-4
 190. Bhadelia N, Olson A, Smith E, Riefler K, Cabrejas J, Ayuso MJ, et al. Longitudinal analysis reveals elevation then sustained higher expression of autoantibodies for six months after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2022;2022.05.04.22274681. doi: 10.1101/2022.05.04.22274681
 191. Liu Y, Ebinger JE, Mostafa R, Budde P, Gajewski J, Walker B, et al. Paradoxical sex-specific patterns of autoantibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med.* 2021;19(1):524. doi: 10.1186/s12967-021-03184-8
 192. Lichtenstein B, Zheng Y, Gjertson D, Ferbas KG, Rimoin AW, Yang OO, et al. Vascular and non-HLA autoantibody profiles in hospitalized patients with COVID-19. *Front Immunol.* 2023;1197326. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197326
 193. Park SH, Suh JW, Yang KS, Kim JY, Kim SB, Sohn JW, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2023;38(3):417–426. doi: 10.3904/kjim.2022.352
 194. Feng A, Yang EY, Moore AR, Dhingra S, Chang SE, Yin X, et al. Autoantibodies are highly prevalent in non-SARS-CoV-2 respiratory infections and critical illness. *JCI Insight.* 2023;8(3):e163150. doi: 10.1172/jci.insight.163150
 195. Seeble J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191–1198. doi: 10.1093/cid/ciab611
 196. Umbrello M, Nespoli S, Pisano E, Bonino C, Muttini S. Autoantibodies in severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: Just innocent bystanders? *Int J Rheum Dis.* 2021;24(3):462–464. doi: 10.1111/1756-185X.14077
 197. Moody R, Sonda S, Johnston FH, Smith KJ, Stephens N, McPherson M, et al. Antibodies against Spike protein correlate with broad autoantigen recognition 8 months post SARS-CoV-2 exposure, and anti-calprotectin autoantibodies associated with better clinical outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:945021. doi: 10.3389/fimmu.2022.945021
 198. Muri J, Cecchinato V, Cavalli A, Shanbhag AA, Matkovic M, Biggiogero M, et al. Autoantibodies against chemokines post-SARS-CoV-2 infection correlate with disease course. *Nat Immunol.* 2023;24(4):604–611. doi: 10.1038/s41590-023-01445-w

199. Wang EY, Dai Y, Rosen CE, Schmitt MM, Dong MX, Ferré EMN, et al. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. *Cell Rep Methods*. 2022;2(2):100172. doi: 10.1016/j.crmeth.2022.100172
200. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
201. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
202. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
203. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol*. 2018;9:2971. doi: 10.3389/fimmu.2018.02971
204. Shi H, Zuo Y, Navaz S, Harbaugh A, Hoy CK, Ghandi AA, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1132–1138. doi: 10.1002/art.42094
205. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
206. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021;7(2):e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
207. Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022;35(3):101402. doi: 10.1016/j.beha.2022.101402
208. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibodies and COVID-19 thrombotic vasculopathy: One swallow does not make a summer. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1105–1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220520
209. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: Time for a reality check? *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(1):72–92. doi: 10.1055/s-0041-1728832
210. Mendel A, Fritzler MJ, St-Pierre Y, Rauch J, Bernatsky S, Vinet É. Outcomes associated with antiphospholipid antibodies in COVID-19: A prospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(1):100041. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100041
211. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, Canisius A, Sprinzel MF, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2335–2347. doi: 10.1111/jth.15455
212. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
213. Benjamin LA, Paterson RW, Moll R, Pericleous C, Brown R, Mehta PR, et al.; UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101070. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101070
214. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
215. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking clinical database and repository. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Mar 2. doi: 10.1002/art.42489
216. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2130–2135. doi: 10.1002/art.41460
217. de Bont CM, Stokman MEM, Faas P, Thurlings RM, Boelens WC, Wright HL, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484
218. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990–3003. doi: 10.1002/art.39247
219. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
220. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Bezanie A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
221. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: novel markers for the antiphospholipids syndrome. *Arthritis Rheum*. 2023. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42548>.
222. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021;2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
223. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Sessing Lenž J, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA tissues of origin by methylation profiling reveals significant cell, tissue, and organ-specific injury related to COVID-19 severity. *Med*. 2021;2(4):411–422.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.01.001
224. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: What can we learn for better care? *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001618. doi: 10.1183/13993003.01618-2020
225. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol*. 2019;27(1):75–85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
226. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Immunol*. 2021;12:791348. doi: 10.3389/fimmu.2021.791348
227. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M, et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *J Autoimmun*. 2021;122:102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683
228. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022;7(9):e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362
229. Miedema J, Schreurs M, van der Sar-van der Brugge S, Paats M, Bakker M, et al. Antibodies against angiotensin II receptor type 1 and endothelin A receptor are associated with an unfavorable COVID19 disease course. *Front Immunol*. 2021;12:684142. doi: 10.3389/fimmu.2021.684142
230. Briquez PS, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL, et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabn3777. doi: 10.1126/sciadv.abn3777
231. Murphy WJ, Longo DL. A possible role for anti-idiotypic antibodies in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *N Engl J Med*. 2022;386(4):394–396. doi: 10.1056/NEJMcibr2113694
232. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Baiocchi GC, et al. Autoantibodies targeting GPCRs

- and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun.* 2022;13(1):1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
233. Cabral-Marques O, Riemekasten G. Functional autoantibodies targeting G protein-coupled receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):648-656. doi: 10.1038/nrrheum.2017.134
 234. Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases. *Cell.* 2020;181(1):63-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.007
 235. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
 236. Moingeon P. Artificial intelligence-driven drug development against autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(7):411-424. doi: 10.1016/j.tips.2023.04.005
 237. 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):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
 238. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 239. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
 240. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифрولумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
 241. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
 242. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
 243. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):522-541. [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-541 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
 244. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 245. Philips RL, Wang Y, Cheon H, Kanno Y, Gadina M, Sartorelli V, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell.* 2022;185(21):3857-3876. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.023
 246. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
 247. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
 248. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
 249. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021;30(11):1705-1721. doi: 10.1177/09612033211028653
 250. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
 251. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
 252. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
 253. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):170-178. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
 254. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325
 255. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumberras C, et al. Case report: Resetting the humoral immune response by targeting plasma cells with daratumumab in anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. doi: 10.3389/fimmu.2021.667515
 256. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):1954-1965. doi: 10.1002/art.41812
 257. Zhang Z, Xu Q, Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy? *Front Immunol.* 2023;14:1126421. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126421
 258. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
 259. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboulit S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725

260. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28(10):2124–2132. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5
261. Pecher AC, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA*. 2023;329(24):2154–2162. doi: 10.1001/jama.2023.8753
262. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAb for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519–528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
263. Niebel D, de Vos L, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: An update on pathogenesis and future therapeutic directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(4):521–540. doi: 10.1007/s40257-023-00774-8
264. Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, Bao Z, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):204. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7
265. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133–145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8
266. Mok CC. Targeted small molecules for systemic lupus erythematosus: Drugs in the pipeline. *Drugs*. 2023;83(6):479–496. doi: 10.1007/s40265-023-01856-x
267. Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:607725. doi: 10.3389/fmed.2020.607725
268. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z
269. Nikolopoulos D, Parodis I. Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: Implications for tyrosine kinase 2 inhibition. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1217147. doi: 10.3389/fmed.2023.1217147
270. Crepeau RL, Ford ML. Challenges and opportunities in targeting the CD28/CTLA-4 pathway in transplantation and autoimmunity. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):1001–1012. doi: 10.1080/14712598.2017.1333595
271. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang SP, et al. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):63–73. doi: 10.1002/art.38895
272. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):3077–3087. doi: 10.1002/art.27601
273. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: A randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):55–62. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211751
274. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, et al. Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a phase II investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):125–136. doi: 10.1002/art.41055
275. Chung L, Spino C, McLain R, Johnson SR, Denton CP, Molitor JA, et al. Safety and efficacy of abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (ASSET): Open-label extension of a phase 2, double-blind randomised trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):e743–e753. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30237-x
276. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1376–1379. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204164
277. de Wolff L, van Nimwegen JF, Mossel E, van Zuiden GS, Stel AJ, Majoor KI, et al. Long-term abatacept treatment for 48 weeks in patients with primary Sjögren's syndrome: The open-label extension phase of the ASAP-III trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151955. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151955
278. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4–14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4–14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
279. Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player and therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(1):31–36. doi: 10.1097/BOR.0000000000000914
280. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, García S, Pego-Reigosa JM. Blocking IL-17: A promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7100. doi: 10.3390/ijms21197100
281. Akiyama S, Sakuraba A. Distinct roles of interleukin-17 and T helper 17 cells among autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100104. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100104
282. Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE, et al. Unmet need in rheumatology: Reports from the Advances in Targeted Therapies Meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):594–598. doi: 10.1136/ard-2022-223528
283. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339–343. [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339–343 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343
284. Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: Current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):305–314. doi: 10.1080/1744666X.2023.2172404
285. Felten R, Mertz P, Sebbag E, Scherlinger M, Arnaud L. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103612. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103612

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>