

Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.Г. Румянцев³, М.Ю. Самсонов^{2,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России 117197, Российская Федерация, Москва, ул. Саморы Машела, 1
⁴АО «Р-ФАРМ» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект 111

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 117197, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1



Насонов Е.Л. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



Румянцев А.Г. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России



Самсонов М.Ю. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); медицинский директор АО «Р-Фарм»

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), который ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) относятся к числу наиболее частых и тяжелых нозологических форм этой патологии, связанной с аутоиммунитетом. Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований. В начале XXI века для лечения ревматоидного артрита разработано более 20 генно-инженерных биологических препаратов — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, — позволяющих контролировать воспаление, связанное с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, применение которых позволило кардинально улучшить результаты фармакотерапии. Однако изучению возможностей фармакотерапии, направленной на селективное подавление «аутоиммунного» компонента патогенеза САРЗ, связанного с неконтролируемой активацией В-клеток и восстановлением иммунологической толерантности к аутоантигенам, посвящено значительно меньше исследований. В спектре препаратов, механизм действия которых связан с подавлением патологической активации В-клеток, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ). Примечательно, что 20 лет назад (в 2004 г.) группа исследователей под руководством профессора J.C. Edwards впервые продемонстрировала эффективность РТМ у пациентов с ревматоидным артритом, и данный препарат вскоре был с успехом репозиционирован для лечения широкого круга САРЗ. Крупное достижение фармакотерапии САРЗ связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии, разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей. Основным компонентом CAR-Т-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости. Хотя и немногочисленные, но чрезвычайно впечатляющие данные, касающиеся высокой частоты достижения ремиссии, получены в процессе адаптации CD19 CAR-Т-клеточной терапии для лечения пациентов с тяжелым течением системной красной волчанки (СКВ) и других САРЗ, рефрактерных к стандартным иммуносупрессивным препаратам. В статье обсуждаются результаты применения CAR-Т-клеточной терапии при СКВ и других САРЗ и перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, ритуксимаб, анти-В-клеточная терапия, CAR-Т-клеточная терапия

⁴R-Pharm, JSC
119421, Russian
Federation, Moscow,
Leninsky avenue, 111

Контакты: Насонов
Евгений Львович,
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@irramn.ru

Поступила 10.04.2024
Принята 16.04.2024

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262–279.

PHARMACOTHERAPY OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES FROM MONOCLONAL ANTIBODIES TO CAR T CELLS: 20 YEARS LATER

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Alexander G. Rumyantsev³, Mikhail Yu. Samsonov^{2,4}

Autoimmunity is a pathological process associated with a violation of immunological tolerance to normal structural components of the body (autoantigens), associated with the predominance of active (adaptive) immunity and manifested by hyperproduction of autoantibodies. Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) are among the most common and severe nosological forms of this pathology associated with autoimmunity. Problems of pharmacotherapy of SARDs are the subject of intensive research. At the beginning of the 21st century, more than 20 biologic agents were developed for the treatment of rheumatoid arthritis — monoclonal antibodies (mAbs) and recombinant proteins that control inflammation associated with the overproduction of “pro-inflammatory” cytokines, the use of which has dramatically improved the results of pharmacotherapy. However, much less research has been devoted to studying the possibilities of pharmacotherapy aimed at selective suppression of the “autoimmune” component of the pathogenesis of SARDs associated with uncontrolled activation of B cells and restoration of immunological tolerance to autoantigens. In the spectrum of drugs whose mechanism of action is associated with the suppression of pathological activation of B cells, the leading place is occupied by rituximab (RTM). It is noteworthy that 20 years ago (2004), a group of researchers led by prof. J.C. Edwards first demonstrated the effectiveness of RTM in patients with RA, which was soon successfully repositioned to treat a wide range of SARDs. A major achievement in the pharmacotherapy of SARDs is associated with the use of CAR (chimeric antigen receptor) T cell therapy, developed for the treatment of refractory hematological tumors. The main component of CART-cells is a genetically engineered T-cell receptor that recognizes the target antigen without the participation of the major histocompatibility complex. Although limited, extremely impressive data regarding high remission rates have been obtained by adapting CD19 CART-cell therapy to treat patients with severe systemic lupus erythematosus (SLE) and other SARDs refractory to standard immunosuppressive medications. The article discusses the results of the use of CART-cell therapy in SLE and other SARDs and prospects for further research.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases, rituximab, anti-B cell therapy, CART-cells therapy

For citation: Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYU. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262–279 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279

Введение

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), который ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1, 2]. Аутоиммунные заболевания включают более 140 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [3]. В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [4], которая составляет 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин) [5] и является ведущей причиной преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет [6, 7]. Такие иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (СВ-АНЦА), аутоиммунные миопатии (АИМ), определяются как системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) [8, 9] и относятся к числу наиболее частых и тяжелых нозологических форм этой патологии.

Нарушения В-клеточного иммунного ответа, занимающие центральное место в патогенезе САРЗ, связаны с гиперпродукцией аутоантител, иммунных комплексов (ИК), провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, участием в презентации аутоантигенов Т-клеткам [10–12] и условно подразделяются на антитело-зависимые, антитело-независимые и иммунорегуляторные (табл. 1).

В-клетки экспрессируют активационные (В-клеточные и Toll-подобные рецепторы, рецепторы цитокинов, CD19 (cluster of differentiation), CD40 и др.) и ингибиторные (низкоаффинные Igγ Fc, CD22, programmed cell death 1 и др.) рецепторы, определяющие как иммунные «контрольные точки», регулирующие процессы активации и экспансии В-клеток [13]. По экспрессии CD и изотипов иммуноглобулинов В-клетки в периферической крови подразделяются на несколько субтипов: «переходные» (transitional) В-клетки; наивные В-клетки (IgD⁺CD27⁻); непереключенные (unswitched) В-клетки-памяти (IgD⁺CD27⁺); переключенные (switched) В-клетки-памяти (IgD⁻CD27⁺); В-клетки с «двойной негативностью» (IgD⁻CD27⁻); В-регуляторные (reg) клетки; антитело-секретирующие клетки, включая плазмобласты (ПБ) и плазматические клетки (ПК). Характерной чертой САРЗ являются

Таблица 1. Функция В-клеток при аутоиммунных заболеваниях

Антитело-зависимые	Антитело-независимые	Иммунорегуляторные
Плазматические клетки	Активированные В-клетки	Переходные/регуляторные В-клетки
Активация миелоидных клеток	Синтез цитокинов	Регуляция синтеза цитокинов
Активация комплемента	Презентация антигенов	Экспансия Т-регуляторных клеток
Клиренс антигенов	Костимуляция Т-клеток	Ингибция эффекторной функции Т-клеток
Антитело-зависимый лизис клеток	Поляризация Т-клеток	Супрессия плазматцитоидных дендритных клеток
Активация остеокластов	Лимфоидный неогенез	
Боль		
Регуляция активности цитокинов		

нарушения метаболизма и сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам Врег-клеток [14], Трег-клеток, фолликулярных Т-хелперных клеток [15], образование ассоциированных с возрастом В-клеток (age-associated B cells) [16], нарушение взаимодействия В-клеток и Т-клеток (периферических Т-хелперных клеток) в лимфоидных органах и в зоне воспаления с образованием эктопических лимфоидных структур. При тяжелом течении САРЗ (в первую очередь СКВ) наблюдается активация экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, проявляющаяся экспансией В-клеток с «двойной негативностью» [17].

Характерным проявлением аутоиммунитета является гиперпродукция аутоантител, которые подразделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола [18, 19], и потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспаления [20, 21]. «Естественные» аутоантитела, связываясь с белками микроорганизмов, функционируют как первая линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование

нейрональной трансмиссии; индукция клеточного лизиса и воспаления, связанного с нарушением клеточной сигнализации, блокированием активности цитокинов; активация свертывания крови и нейтрофилов, приводящая к развитию тромбовоспаления (иммунотромбоз); образование ИК, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление, Fc-рецептор зависимую активацию клеток иммунной системы [9, 22] и синтез интерферона (ИФН) типа I.

Эволюция аутоиммунной патологии включает несколько фаз [23–25]: генетическая предрасположенность; латентный («доброкачественный») аутоиммунитет; «пре-клинический» аутоиммунитет (период, в течение которого гиперпродукция аутоантител не сопровождается развитием клинических проявлений заболевания); развернутое аутоиммунное заболевание; «пост-клинический» аутоиммунитет, связанный с необратимым повреждением органов-мишеней. Эволюцию аутоиммунной патологии от преклинической к развернутой клинической стадии ассоциируется с трансформацией функциональной активности аутоантител от «защитной» к «патогенной». Изучение природы этого процесса имеет важное значение для расшифровки механизмов, ведущих к потере периферической иммунологической толерантности к аутоантигенам [26]. Характеристика САРЗ, связанных с активацией В-клеточного иммунитета, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Общая характеристика системных аутоиммунных ревматических заболеваний, связанных с активацией В-клеточного иммунитета

Заболевания	Основные аутоантигены (локализация)	Основные аутоантитела	Связь с клиническим фенотипом	Эффективность деплеции В-клеток
Ревматоидный артрит	ПТМ-белки (сустав, слизистые оболочки)	РФ Анти-ПТМ	+ (системные проявления)	+
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты, белки (ядро, цитоплазма)	Анти-ДНК Анти-Sm Другие	Волчаночный нефрит	+
Антифосфолипидный синдром	ФЛ, ФЛ-связывающие белки (кровеносное русло, ЭК)	аФЛ ВА анти-β2ГПИ	Риск тромбозов	+
Системная склеродермия	Внутриклеточные ферменты	Анти-ТПЗ I Анти-РНК полимеразы I	Легочный фиброз	+
Аутоиммунные миопатии	Внутриклеточные ферменты	Анти-РНК синтазы Анти-SRP Анти-MDA5	Легочный фиброз	+
Синдром Шегрена	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-Ro/SSA Анти-La/SSB	Не установлена	+
СВ-АНЦА	Внутриклеточные ферменты	Анти-ППЗ Анти-МПО	Не установлена	+

Примечание: ПТМ – посттрансляционно модифицированные белки; РФ – ревматоидный фактор; ФЛ – фосфолипиды; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; β2ГПИ – β2 гликопротеин I; ТПЗ – топоизомераза; SRP – signal recognition particle; MDA – melanoma differentiation-associated gene 5; ППЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

2. Анти-В-клеточная терапия системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Подходы к лечению ИВРЗ в целом и САРЗ в частности являются предметом интенсивных исследований и до недавнего времени основывались на применении неспецифической противовоспалительной терапии, включавшей глюкокортикоиды (ГК) и иммуносупрессивные (цитотоксические) препараты, которая, однако, недостаточно эффективна у половины пациентов и часто ассоциируется с развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В начале XXI века для лечения ИВРЗ, в первую очередь РА, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита, разработано более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, — позволяющих контролировать цитокин-индуцированное воспаление, применение которых позволило кардинально улучшить прогноз у пациентов с этими заболеваниями [27–34]. Однако изучению возможностей фармакотерапии, направленных на селективное подавление «аутоиммунного» В-клеточного компонента патогенеза САРЗ, посвящено значительно меньше исследований [35, 36]. Кроме того, некоторые ГИБП, например ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , могут индуцировать развитие аутоиммунной патологии.

2.1. Моноклональные антитела к CD20

В спектре препаратов, механизм действия которых связан с подавлением патологической активации В-клеток, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ) — химерные мАТ к трансмембранному В-клеточному белку CD20 [37–40], индуцирующие деплецию (истощение) В-клеток. РТМ применяется в онкологии с 1997 г. для лечения В-клеточной фолликулярной не-Ходжкинской лимфомы (НХЛ) и является первым мАТ, внедренным в клиническую практику для лечения заболеваний человека. Примечательно, что 20 лет назад (в 2004 г.) Джонатан Эдвардс (Jonathan Edwards) впервые продемонстрировали эффективность РТМ у пациентов с РА, который вскоре был с успехом репозиционирован для лечения широкого круга САРЗ [41].

Выбор CD20 в качестве мишени для мАТ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько стадий, характеризующихся экспрессией определенных мембранных белков (табл. 3).

CD20 участвует в регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (инфлюкс ионов Ca^{2+} через клеточную мембрану), контролирующей активацию В-клеток. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток и отсутствует на стволовых, «ранних» пре-В-клетках и плазматических клетках (ПК). Применение РТМ не отменяет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез естественных антител. CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы препятствовать взаимодействию РТМ с В-клетками. РТМ индуцирует пространственную реорганизацию CD20, приводящую к деплеции В-клеток, которая реализуется за счет трех взаимосвязанных механизмов: каспазозависимый и каспазозависимый апоптоз; комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ), связанная с формированием мембрано-атакующего комплекса, вызывающего лизис клеток; антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), индуцируемая при связывании РТМ с $Fc\gamma RIII$ естественных киллерных (ЕК) клеток, приводящая к высвобождению перфорина и гранзима В, образующих поры в мембране В-клеток, и $Fc\gamma R$ -зависимой активацией макрофагов. Эффекты РТМ в отношении В-клеточного иммунитета опосредованы модуляцией антиген-презентирующей функции В-клеток, подавлением синтеза «провоспалительных» цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ФНО- α и др.) и «патогенных» аутоантител, лимфогенеза, восстановлением функциональной активности Трег, нормализацией гликозилирования Fc - и Fab -фрагментов IgG в направлении «антивоспалительного» потенциала аутоантител и др. Независимо от формы аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к почти полной (>90%) деплеции В-клеток в циркуляции. После инфузии РТМ уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев; скорость и выраженность этого процесса, определяющего клиническую эффективность терапии, существенно варьирует у пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях.

РТМ зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ и вульгарной пузырчатки, классифицируется как анти-В-клеточный препарат «первого поколения». В то же время РТМ применяется для лечения (off-label) более 200 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [42]. Предварительные показания для терапии РТМ при САРЗ суммированы в таблице 4.

Таблица 3. Мембранные маркеры В-клеток в процессе дифференцировки

Маркеры	Про-В-клетки	Пре-В-клетки	Незрелые В-клетки	Зрелые В-клетки	В-клетки памяти	Плазмабласты	ПК	Мишень
CD19	+	+	+	+	+	+	–	В-клетки
CD20	–	+	+	+	+	–	–	В-клетки
CD22	–	–	+	+	+	–	–	В-клетки
BCMA	–	–	–	–	+	+	+	ПК
CD38	–	–	–	–	+	+	+	ПК
CD138 (синдекан-1)	–	–	–	–	–	–	+	ПК

Примечание: ПК – плазматические клетки; CD – cluster of differentiation; BCMA – B-cell maturation antigen

Таблица 4. Показания для применения ритуксимаба при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [32, 39, 43]

Рекомендации	Уровень доказательности	Ранг рекомендации
Ревматоидный артрит: регистрация [44, 45]		
• Недостаточная эффективность терапии метотрексатом и другими БПВП	1	A
Системная красная волчанка: off-label [46]		
Первая линия терапии		
• Очень высокая активность (SLEDAI>20 или BILAG>3a)	2a	B
• Тяжелая анемия или тромбоцитопения	4	C
• Волчаночный нефрит (IV класс, «полулуния» и/или ХПН (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²)	4	C
• Тяжелое поражение ЦНС	4	C
Вторая линия		
• Персистирующая активность или частые обострения в течение 1 года	2a	C
АФС: off-label [47–49]		
• АФС с тяжелой тромбоцитопенией	2b	B
• Катастрофический АФС	2b	D
Синдром Шегрена: off-label [50, 51]		
• Тяжелые системные проявления (периферическая нейропатия, поражение ЦНС, криоглобулинемический васкулит), риск развития лимфомы	4	C
Системная склеродермия: off-label		
• Интерстициальный легочный фиброз	2b	B
АНЦА-СВ: регистрация [52, 53]		
• Поражение жизненно важных органов, поддержание ремиссии	1	A
Аутоиммунные миопатии: off-label [54, 55]		
• Интерстициальный легочный фиброз	2b	B

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АФС – антифосфолипидный синдром; ЦНС – центральная нервная система; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

Лечение РТМ приводит к снижению титров аутоантител при СКВ (антитела к ДНК и С1q) [56–59], РА (ревматоидные факторы, антитела к виментину), в меньшей степени – антител к другим цитруллинированным белкам (АЦБ) [60–62], при системных васкулитах (АНЦА) [63], ССД (антитела к топоизомеразе I) [64, 65]. Клиническая эффективность терапии РТМ при САРЗ в определенной степени коррелирует с выраженностью деплеции В-клеток [66]. При РА предиктором эффективности терапии РТМ является увеличение концентрации АЦБ [67], а недостаточная эффективность (наблюдается у 30–50% пациентов с РА) ассоциируется с неполной деплецией В-клеток, репопуляцией переключенных В-клеток памяти (IgD⁺CD27⁺), увеличением базальной концентрации ИЛ-6 и гиперэкспрессией генов, ассоциирующихся с ИФН типа I (интерфероновый автограф) [68]. При РА при анализе экспрессии генов в синовиальных биоптатах с использованием секвенирования тотальной РНК (bulk RNA-seq) выявлена связь между «пауци-иммунным» (обедненный иммунными клетками) фенотипом и неэффективностью терапии РТМ [69]. При СКВ ассоциации между лабораторными биомаркерами и эффективностью РТМ выявлено не было [70]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease), однократная инфузия РТМ пациентам с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ замедляет развитие РА [71]. Примечательно, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием деплеция В-клеток в «преаутоиммунный» период болезни оказывает глобальное нормализующее

влияние на нарушенный иммунный гомеостаз и замедляет развитие системного аутоиммунитета [72].

Наряду с РТМ разработаны гуманизированные и полностью человеческие мАТ к CD20 «второго поколения» (окрелизумаб, офатумумаб, велтузумаб) и «третьего поколения» (обинутузумаб), обладающие низкой иммуногенностью и длительным периодом полувыведения, что обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток [73]. По механизму деплеции В-клеток мАТ к CD20 условно подразделяются на две основные категории – тип I и тип II. мАТ типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) связываются с CD20, локализованным в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и С1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и в меньшей степени – АЗКЦ. Напротив, мАТ типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с С1q, но являются сильными «индукторами» клеточного апоптоза. Обинутузумаб (гуманизированные мАТ к CD20) содержит гликированный участок в Fc-фрагменте мАТ, обладающий высокой афинностью к FcγRIII, экспрессирующимся на мембране ЕК-клеток, макрофагов, нейтрофилов, что обеспечивает более выраженную элиминацию В-клеток. Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб эффективны у пациентов с СКВ, у которых ранее имело место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [74, 75].

При оценке эффективности анти-В-клеточной терапии при СКВ и других САРЗ необходимо принимать во внимание патогенетическое значение В-клеток, не связанное с синтезом аутоантител, и вклад ПК в гиперпродукцию аутоантител. Это позволяет объяснить причины двух важных

последствий анти-В-клеточной терапии: эффективность при САРЗ (или их фенотипах), развитие которых в большей степени зависит от активации Т-клеток, чем синтеза аутоантител; недостаточная эффективность терапии, которая может быть связана с персистенцией «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с МАТ [76, 77], и участием в развитии аутоиммунной патологии короткоживущих и длительноживущих ПК, не экспрессирующих CD20. Кроме того, необходимо принимать во внимание ряд биологических факторов, ослабляющих способность МАТ индуцировать деплецию В-клеток. К ним относятся интернализация МАТ, дефицит компонентов комплемента, ЕК-клеток и макрофагов, обеспечивающих лизис клеток-мишеней, синтез нейтрализующих анти-химерных и анти-человеческих антител к МАТ и др. Например, при СКВ развитие РТМ-индуцированной АЗКЦ, коррелирующее с выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью терапии, ассоциируется с полиморфизмом FcγR3A макрофагов и ЕК-клеток (генотип FCGR3A) [78].

2.2. Моноклональные антитела к CD19

CD19 (в отличие от CD20) экспрессируется на В-клетках, находящихся на большинстве стадий созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов и небольшой популяции ПК), выступая в роли ко-рецептора при сборке В-клеточного рецептора, участвует в регуляции порога активации В-клеток. Интересно, что дефицит CD19 ассоциируется с ослаблением гуморального иммунитета, а при СКВ наблюдается гиперэкспрессия CD19. CD19⁺CD20⁻ ПК обладают более высокой способностью к пролиферации, чем CD19⁻CD20⁻ ПК. Поэтому МАТ к CD19 теоретически должны обладать более высокой способностью подавлять синтез аутоантител, чем МАТ к CD20. В настоящее время разработаны гуманизированные МАТ (инебилизумаб) и полностью человеческие МАТ (обекселимаб) к CD19. Инебилизумаб продемонстрировал эффективность при заболеваниях спектра оптического нейромиелимита, в том числе резистентных к РТМ [79, 80], но в РПКИ (фаза II) обекселимаба при СКВ были получены отрицательные результаты [81]. Недавно разработаны МАТ к CD19 (LY3541860), не вызывающие деплецию, но ингибирующие активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток памяти в плазмобласты, которые продемонстрировали высокую эффективность на экспериментальных моделях В-клеточных аутоиммунных заболеваний [82].

2.3. Моноклональные антитела к CD22

CD22 — В-клеточный специфический трансмембранный сиалогликопротеин, экспрессирующийся на мембране зрелых наивных и «переходных» В-клеток, представляет собой лектиноподобный рецептор адгезии и является компонентом сигнального В-клеточного активаторного комплекса CD19/CD21/CD22, обеспечивающего «выживание» В-клеток. CD22 участвует в регуляции рецепторной кальций-зависимой сигнализации В-клеток. Гуманизированные МАТ к CD22 (эпратузумаб) продемонстрировали определенную эффективность при СКВ (РПКИ EMBLEM, фаза II), однако, по данным РПКИ EMBODY (фаза III), снижения активности СКВ на фоне лечения этим препаратом по сравнению с плацебо не отмечено [83]. Тем не менее, по данным post hoc РПКИ EMBODY, лечение эпратузумаб

оказалось эффективным в подгруппе пациентов, у которых наблюдалось сочетание СКВ и СШ [84].

2.4. Моноклональные антитела к CD38

CD38 — гликопротеин с эктоферментной активностью, который экспрессируется на плазмобластах, длительно живущих и коротко живущих ПК [85]. Разработаны МАТ к CD38 (даратумумаб), которые вызывают деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. По данным систематического обзора, в который были включены 83 пациента с 24 различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе 19 пациентов с ИВРЗ (аутоиммунные миопатии, СКВ, СВ-АНЦА, СШ, АФС), получавшими лечение даратумумабом, развитие ремиссии или клиническое улучшение отмечено более чем у двух третей пациентов [86].

2.5. Моноклональные антитела к BAFF

Белимумаб (БЛМ), представляющий собой человеческие МАТ (IgG1λ) к BAFF (В cell activating factor belonging to the TNF family), первый «таргетный» ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ [87, 88]. Напомним, что BAFF относится к числу важных медиаторов «цитокинной» регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток [89]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами, экспрессируемыми на аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клетках, что приводит к подавлению характерной для СКВ активации В-клеток. Применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии у пациентов с СКВ, снижению потребности в терапии ГК и риска необратимых органных повреждений [88]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия), обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов, а также увеличение синтеза BAFF на фоне индуцированной РТМ деплеции В-клеток [88, 90]. В недавних исследованиях было показано, что при СКВ увеличение базального уровня IgA2-антител к дсДНК ассоциируется с клинической эффективностью комбинированной терапии РТМ и БЛМ, резистентностью к монотерапии РТМ, а также снижением концентрации аутоантител [91]. Интересно, что увеличение базальной концентрации ИЛ-6 было связано с резистентностью к терапии как РТМ, так и БЛМ.

2.6. Другие блокаторы В-клеток

Разработан препарат, одномоментно блокирующий BAFF и другой В-клеточный цитокин APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) — атацицепт, — представляющий собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and Cyclophilin ligand Interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека, однако перспективы дальнейших клинических исследований атацицепта не ясны [92]. Табалумаб (человеческие IgG4 МАТ) и блисибимод, нейтрализующие мембранную и растворимую формы BAFF, оказались неэффективными [93, 94], однако телитацепт (рекомбинантный белок, ингибирующий BAFF и APRIL), продемонстрировал определенную клиническую эффективность при СКВ [95].

3. CAR-T-клеточная терапия

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии [96–99], разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей, включая агрессивную НХЛ, острый лимфобластный лейкоз и множественную миелому [100].

Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Структура CAR-T-рецептора включает 4 основных домена: антиген-распознающий домен, представляющий собой одноцепочечный вариабельный фрагмент антител к антигену-мишени (scFv, single-chain variable fragment); шарнирный (hinge) домен; трансмембранный домен; эндодомен, состоящий из костимуляторного (CD28) домена и цитоплазматического сигнального домена (CD3 ζ -цепь) Т-клеточного рецептора. В качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбраны CD19 и/или BCMA (B-cell maturation antigen). В отличие от МАТ, эффекты CAR-T-клеток сочетают распознавания антигена и эффекторную функцию, не зависящую от АЗКЦ и КЗЦ, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деплецию В-клеток как в кровяном русле, так и в тканях.

В настоящее время разработано несколько коммерческих препаратов, которые представляют собой аутологичные CD19 CAR-T-клетки «второго» поколения (содержат CD28 или 4-1BB костимуляторный домены). Процедура проведения терапии включает несколько этапов: получение аутологичных Т-клеток с помощью лейкофореza; выделение CD4⁺ и CD8⁺ клеток; модификация (транسخуция с использованием лентивирусного или ретровирусного векторов), активация и экспансия CAR-T-клеток; криопрезервация (при –196 °C); внутривенное введение CAR-T-клеток пациентам, которому предшествует курс лимфодеплеции (за 48 ч) с использованием флюдарабина (3 \times 5–12,5 мг/м²) и циклофосфида (1 \times 500 мг/м²). Процедура лимфодеплеции способствует экспансии вводимых CAR-T-клеток.

Ограничением CAR-T-клеточной терапии является развитие НЛР [101]. К ним относится синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), наблюдаемый у 50–90% пациентов, а также нейротоксический синдром, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS,

immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), встречающийся у 20–60% пациентов. Развитие СВЦ, связанное с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6) в процессе лизиса В-клеток, клинически проявляется лихорадкой, ознобом, развитием гемодинамической и дыхательной недостаточности. В тяжелых случаях для лечения СВЦ используют МАТ к ИЛ-6 рецептору (тоцилизумаб) и ГК. Следует подчеркнуть, что тяжелый СВЦ (3–4 степень) развивается менее чем у 10% пациентов, а развитие смертельных исходов не зарегистрировано. Нейротоксический синдром, характеризующийся широким спектром неврологических проявлений (от дисфагии до тяжелых когнитивных нарушений, судорог и отека мозга), предположительно связан с нарушением гематоэнцефалического барьера, контролируется ГК. Может развиваться цитопения, индуцированная как лимфодеплецией (ранняя), так и другими причинами (поздняя), и гипогаммаглобулинемия, контролирующаяся внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). У 28–48% пациентов имеют место инфекционные осложнения, их риск максимален в течение первых 30 дней после инфузии CAR-T-клеток. Очень редким осложнением является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, частота которой составляет 0,9 случая на 1000 пациентов.

3.1. Клинические исследования

Хотя и немногочисленные, но чрезвычайно впечатляющие данные получены в процессе применения CD19 CAR-T-клеточной терапии для лечения пациентов с тяжелым течением САРЗ, рефрактерных к стандартным иммуносупрессивным препаратам (табл. 5).

Подавляющее большинство исследований в ревматологии посвящены оценке эффективности CD19 CAR-T-клеток (второе поколение) при СКВ, рассматриваемой как прототип системной аутоиммунной патологии [113, 114]. Перед введением CAR-T-клеток всем пациентам проводилась стандартная процедура лимфодеплеции с использованием флюдарабина и циклофосфида. Доза CAR-T-клеток составляла в среднем 1,0 \times 10⁶ клеток/кг.

Ранее эффективность терапии CD19 CAR-T-клетками продемонстрирована у мышей со спонтанно развивающейся волчаночно-подобной патологией: CD8⁺CD19 CAR-T-клетками у мышей линий NZB \times NZWFI и MRL-lpr [115] и CD19 CAR-T-клетками у мышей линии MRL-lpr [116]. Отмечены быстрая и стойкая редукция титров антинуклеарного

Таблица 5. Эффективность CAR-T-клеточной терапии при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Авторы	Характеристика пациентов	Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия	Результаты
Системная красная волчанка			
Mougiakakos D. et al. [102]	1 (Ж, 20 лет)	ВН, внепочечные проявления Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ТАК, РТМ, БЛМ	Развитие ремиссии (44 дня), снижение активности (индекс SLEDAI-SELENA) с 16 до 0, протеинурии; нормализация титров антител к ДНК и комплемента
Mackensen A. et al. [103] Taubmann J. et al. [104]	5 (4 Ж, 1 М, 18–24 года)	ВН, внепочечные проявления; SLEDAI-SELENA=8–16 Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ЦФ, РТМ (1), БЛМ (5)	Снижение активности (индекс SLEDAI-2K); отсутствие протеинурии; нормализация титров анти-нДНК и комплемента (3 мес.); ремиссия (8 мес.)
Müller F. et al. [105]	8 (7 Ж, 1 М)	ВН, внепочечные проявления; SLEDAI-2K (13; 9/6–16) Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ЦФ, РТМ (4), БЛМ (8)	LLDAS и ремиссия DORIS (8 пациентов); SLEDAI-2K=0; отсутствие протеинурии; нормализация титров анти-нДНК и компонентов комплемента (3 мес.); ремиссия (24 мес.)

Авторы	Характеристика пациентов	Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия	Результаты
Системная склеродермия			
Bergmann C. et al. [106]	1 (М, 60 лет)	Диффузное поражение кожи, ХПН, феномен Рейно, артрит, ИЗЛ, фиброз миокарда МТ и ММФ	Значительное клиническое улучшение (3–6 мес.); снижение титров антител к РНК-полимеразе III
Merkt W. et al. [107]	1 (Ж, 38 лет)	ССД-ИЗЛ, прогрессирующий фиброз легких, кожный фиброз (анти-ScI70+) ЦФ, ММФ, нинтеданиб	Регрессия кожного фиброза, КТ-признаков легочного фиброза; снижение титров АНФ
Bergmann C. et al. [108]	3 (1 Ж, 38 лет; 2 М, 60 и 37 лет)	Диффузная ССД, фиброз миокарда и легких, анти-ScI70 (2), антитела к РНК-полимеразе III (1), почечный криз (1), дигитальные язвы (1)	Стабилизация активности (EUSTAR=3,32–4,37 пункта); снижение титров АНА
Feng J. et al. [109]	3 (фаза I)	Рефрактерная ССД	Уменьшение КТ-признаков легочного фиброза
Müller F. et al. [105]	4 (3 М, 36, 47, 60 лет; 1 Ж, 37 лет)	ССД-ИЗЛ (ScI70+), диффузный кожный фиброз ММФ, ГК (1), РТМ (1)	Уменьшение кожного фиброза; снижение индекса EUSTAR (–4,2 пункта)
Аутоиммунные миопатии			
Müller F. et al. [110]	1 (М, 41 год)	Антисинтетазный синдром (анти-Jo1), ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, ТАК, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение, (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация анти-Jo1
Pecher A.C. et al. [111]	1 (М, 41 год)	Антисинтетазный синдром (антитела Jo1), ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, БАРИ, ТАК, АЗА, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация анти-Jo1
Taubmann J. et al. [112]	1 (Ж, 44 года)	Антисинтетазный синдром, ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, БАРИ, ТАК, АЗА, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация анти-Jo1 (безлекарственная ремиссия 1050 дней)
Müller F. et al. [105]	3 (2 М, 41, 42 года; 1 Ж, 43 года)	ГК (3), ММФ (1), ЦФ (3), ТАК (2), РТМ (3), ВИГ (3)	Быстрый клинический эффект (критерии ACR/EULAR); нормализация КФК

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ВН – волчаночный нефрит; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; ТАК – такролимус; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимуаб; SLEDAI-SELENA – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; ЦФ – циклофосфамид; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; DORIS – Definition of Remission in SLE (Systemic Lupus Erythematosus); ХПН – хроническая почечная недостаточность; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; МТ – метотрексат; ССД – системная склеродермия; АНФ – антинуклеарный фактор; ScI70 – scleroderma 70; EUSTAR – The European Scleroderma Trials and Research group; АНА – антинуклеарные антитела; КТ – компьютерная томография; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; БАРИ – барицитиниб; АЗА – азатиоприн; КФК – креатинфосфокиназа; ACR/EULAR – Американская коллегия ревматологов/Европейский альянс ревматологических ассоциаций (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology)

фактора (АНФ) и антител к двуспиральной (дс) ДНК, числа CD19 В-клеток (включая аутореактивные клетки, синтезирующие антитела), уменьшение выраженности тканевого повреждения (кожа, почки) и увеличение продолжительности жизни животных. В то же время было обращено внимание на неполное подавление синтеза аутоантител, ассоциирующееся с обнаружением IgM^{low}CD19⁺ В-клеток и резидуальных CD138⁺ ПК.

Первое сообщение о применении CD19 CAR-T-клеток при СКВ представлено в 2021 г. D. Mougiakakos и соавт. [102]. У пациентки (возраст 20 лет) с активным волчаночным нефритом (ВН), перикардитом, эндокардитом, плевритом, кожной сыпью, артритом, несмотря на терапию ГК, гидроксихлорохином (ГХ), микофенолатом мофетила (ММФ), такролимусом (ТАК), РТМ, БЛМ, после однократной инфузии CAR-T-клеток отмечено быстрое (в течение 44 дней) развитие серологической (отрицательные результаты определения антител к ДНК, нормализация концентрации С3- и С4-компонентов комплемента) и клинической ремиссии, проявляющейся в снижении протеинурии (с 2000 мг/г до < 250 мг/г) и счета SLEDAI-SELENA (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment) с 16 до 0. Пациентка продолжала

получать ГК в низких дозах с отменой через 18 мес. В дальнейшем та же группа исследователей представила данные о применении CD19 CAR-T-клеток у 7 пациентов с СКВ [103–105, 117–119]. Все пациенты были молодого возраста (15–24 года), страдали активным ВН (класс IV) в сочетании с поражением сердца, легких, кожи, суставов, но без тяжелой патологии ЦНС. Предшествующая недостаточно эффективная терапия включала ГК, ГХ, ММФ, ТАК (1), циклофосфамид (3), БЛМ, РТМ (1). После однократной инфузии CD19 CAR-T-клеток у всех пациентов отмечена быстрая нормализация концентрации С3 и С4-компонентов комплемента, уровня антител к дсДНК и односторонней ДНК (4/5), нуклеосомам (5/5), Sm-антигену (3/5), некротизированным клеткам (4/5). У одного пациента сохранялось увеличение концентрации антител Ro60. Через 3 месяца у всех пациентов достигнута безлекарственная (включая полную отмену ГК) по критериям DORIS (Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus), сохранявшаяся в течение года и более. Восстановление числа В-клеток отмечено в течение 110±32 дней, однако это не приводило к обострению СКВ. При анализе фенотипа В-клеток в периферической крови, установлено отсутствие плазмбластов и В-клеток памяти и преобладание клеток, экспрессирующих тяжелые цепи IgM и IgD, характерное

для «наивных» В-клеток до переключения класса (class switching) антител. В течение 12–24 мес. не отмечено развития гипогаммаглобулинемии и снижения поствакцинального иммунитета (корь, краснуха, гепатит В, дифтерия, пневмококк и столбняк) [118]. Быстрое и стойкое исчезновение антител к дсДНК (а также некоторых аутоантител, характерных для других САРЗ) после однократной инфузии CD19 CAR-T-клеток в отсутствие существенного снижения концентрации иммуноглобулинов, крайне редко наблюдается на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии СКВ, в том числе РТМ. Высказано предположение о том, что при СКВ основным источником синтеза аутоантител являются CD19-позитивные плазмбласты, образование которых может быть связано с активацией ЭФ-пути В-клеточного иммунного ответа, а поствакцинальный антителы — с CD19-негативными ПК. Отсутствие динамики антител Ro/SSA и La/SSB на фоне инфузии CAR-T-клеток (как и РТМ) свидетельствует о том, что их синтез связан с CD19-негативными ПК. Переносимость терапии была очень хорошей. Развитие тяжелого СБЦ и синдрома нейротоксичности, не наблюдалось. Только у 1 пациентки развились умеренно выраженные признаки СБЦ, эффективно контролировавшиеся однократной инфузией тоцилизумаба. С клинической точки зрения представляет интерес результаты лечения CD19 CAR-T-клетками пациентки 15 лет с быстро прогрессирующим ВН, потребовавшим проведения гемодиализа, у которой достигнута полная клиническая и частичная почечная ремиссия (отсутствие признаков активного ВН, умеренные нарушения функции почек, связанные с необратимым повреждением), сохранявшаяся более 4 мес. [119]. НЛР включали гранулоцитопению, ассоциирующуюся с лимфодеплецией, умеренный СБЦ, который контролировался тоцилизумабом (8 мг/кг, однократно).

Получены первые результаты, касающиеся динамики иммунологических биомаркеров [120]. Через 3 мес. после инфузии CD19 CAR-T-клеток у пациентов с СКВ ($n = 6$) отмечены снижение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , нормализация титров аутоантител (Luminex) и увеличение концентрации ИЛ-7 (цитокин, участвующий в активации Th1-клеток) и BAFF (у 5 пациентов). Поскольку ранее было показано, что при СКВ введение CAR-T-клеток приводит к снижению уровня ИФН- α [103], предполагается, что увеличение концентрации ИЛ-7 и BAFF носит компенсаторный характер и отражает деплецию CD19⁺ В-клеток, в то время как нормализация концентрации ИЛ-6, участвующего в регуляции синтеза ИФН- α , свидетельствует о подавлении ИФН- α -зависимого компонента патогенеза СКВ. Не отмечено существенного снижения титров антител к 14 различным инфекционным агентам (патогенным и поствакцинальным), включая SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [117,120].

Получены первые данные, касающиеся применения CAR-T-клеток, специфичных в отношении ВСМА, экспрессирующегося на ПК. J. Feng и соавт. [121] представили предварительные результаты РПКИ (фаза I), включавшего пациентов с СКВ ($n = 12$) с использованием CD19/BCMA CAR-T-клеток. Все пациенты страдали активной СКВ и были резистентными к стандартной иммуносупрессивной терапии, РТМ и БЛМ. На фоне лечения отмечено снижение активности СКВ (индекс SLEDAI-2K с 18,3 до 1,5), низкая активность по критериям LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) сохранялась у всех пациентов в течение 118 (45–524) дней в отсутствие

поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В течение 3 месяцев отмечено восстановление В-клеток в периферической крови. У всех пациентов имели место умеренные признаки СБЦ (степень 1). В другое исследование BCMA/CD19 CAR-T-клеточной терапии включено 13 пациентов (10 женщин, возраст 17–58 лет), у 2 из которых СКВ развилась на фоне лимфомы, а у 11 имел место активный ВН (среднее значение индекса SLEDAI-2K — 10), резистентных к иммуносупрессивной терапии [122]. В течение месяца после инфузии CD19/BCMA CAR-T-клеток у всех пациентов отмечено исчезновение «волчаночных» аутоантител, нормализация концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, у 11 (из 13) достигнута безлекарственная ремиссия, развитие НР не отмечено. В свете этих результатов представляют интерес исследования профиля аутоантител («autoreactome») с использованием метода PhilP-Seq (programmable-phage immunoprecipitation), в которых показано, что нормализация «аутоиммунного» профиля при СКВ в большей степени связана с деплецией лимфоидных клеток, экспрессирующих ВСМА, чем CD19 и CD20 [123].

Привлекают внимание результаты CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с другими САРЗ, осложненными ИЗЛ (интерстициальные заболевания легких). С. Bergmann и соавт. [106] применили CD19 CAR-T-клеточную терапию у мужчины (60 лет) с диффузной кожной ССД, позитивными результатами определения антител к РНК-полимеразе III, осложненной легочной артериальной гипертензией (по данным катетеризации), фиброзом легких и миокарда по данным магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ), феноменом Рейно и артритом. В процессе проспективного наблюдения (6 мес.) отмечено стойкое снижение титров антител к РНК-полимеразе III, выраженная положительная динамика легочных, кардиальных, кожных и суставных проявлений ССД. Имело место развитие СБЦ (степень I), который хорошо контролировался только жаропонижающими препаратами. Представляют интерес данные W. Merkt и соавт. [107], применивших CD19 CAR-T-клетки «третьего поколения» (CD3 ζ , CD28, 41BB) у пациентки 38 лет с ССД (антитела Sc170⁺) с быстро прогрессирующей неспецифической интерстициальной пневмонией, не контролирующейся циклофосфамидом, ММФ и антифиброзным препаратом нинтеданибом. Отмечены уменьшение кожного фиброза, регрессия легочного фиброза по данным КТ и активация фибробластов по данным ⁶⁸Ga-FA-PI-PET/CT (68Ga-fibroblast activation protein-inhibitor positron emission tomography), нормализация концентрации С-реактивного белка, тропонина Т, титров АНФ, антител Sc170 и иммунных комплексов. Положительный эффект сохранялся в течение 11 мес.

Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии установлена у 2 пациентов с рефрактерным антисинтезным синдромом (АСС), проявляющимся тяжелым миозитом, ИЗЛ, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно, поражением кистей («рука механика») [110, 111]. Оба пациента ранее получали активную иммуносупрессивную терапию, включая РТМ и ВИГ. Отмечена быстрая положительная динамика, проявляющаяся в исчезновении антител Jo1, снижении уровня креатинфосфокиназы, улучшении мышечной силы и общего состояния здоровья. У одного пациента безлекарственная ремиссия сохранялась в течение 180 дней, а у другого потребовалась замена ММФ на азатиоприн через 28 дней после инфузии CAR-T-клеток.

У обоих пациентов наблюдалось развитие СВЦ 1-й степени, в 1 случае потребовалось назначение тоцилизумаба. У третьей пациентки с АСС (рефрактерный миозит, артрит, поражение легких и кожи) и увеличением концентрации антител Jo1, PM/Scl100 и ревматоидного фактора [112], у которой имела место множественная лекарственная резистентность к терапии ГК, циклофосфамидом, ММФ, ТАК, тофацитинибом (ингибитор JAK), РТМ, окрелизумабом, ВИГ и экспериментальной терапии ленабазумом (агонист канабиоидных рецепторов типа I), инфузия CD19 CAR-T-клеток привела к выраженному клиническому улучшению мышечных, суставных и легочных проявлений, нормализации индекса активности миозита.

Важные результаты получены при сравнении токсичности, динамики воспалительных маркеров и популяции В-клеток у пациентов с CAP3 ($n=15$) и НХЛ ($n=40$), получавших CAR-T-клеточную терапию [124]. Установлено, что частота и тяжесть СВЦ и нейротоксического синдрома, выраженность нейтропении, тромбоцитопении, анемии и потребность в назначении тоцилизумаба и ГК у пациентов с CAP3 ниже, чем у пациентов с лимфомами. По-видимому, различие в раннем профиле НЛР связано с большим числом лизированных патологических В-клеток при онкогематологическом заболевании, что напоминает цитолитический синдром при классической химиотерапии. Развитие поздней костномозговой токсичности при CAP3 не отмечено, в то время как при лимфомах она имела место у 19 из 40 пациентов. Базальный уровень предикторов костномозговой токсичности (счет Nematotox), включая СРБ и ферритин, до начала терапии был выше и нормализовался медленнее при лимфомах, чем при CAP3. Различий в кинетике иммунных клеток и CAR-T-клеток (абсолютное число) в течение первых 3 месяцев в сравниваемых группах не отмечено. Однако в отличие от пациентов с лимфомой, у пациентов с CAP3 не наблюдалось длительное персистирование CAR-T-клеток, которые исчезали в течение года после инфузии на фоне восстановления количества В-клеток.

Терапия CD19 CAR-T-клетками пациентов с АНЦА-СВ пока не проводилась. Тем не менее, на модели системного васкулита, индуцированного миелопероксидазой, у мышей получены данные, свидетельствующие об эффективности CD19 CAR-T-клеток в отношении предотвращения остро го поражения почек [125].

Представляют интерес данные, касающиеся применения CD19 CAR-T-клеточной терапии у 1363 пациентов с В-клеточной НХЛ (2019–2023 гг.), у которых были диагностированы сопутствующие ИВРЗ (58 пациентов – 4,3%), включая РА (24 пациента), псориаз (13 пациентов), СШ (5 пациентов), анкилозирующий спондилит (4 пациента) и ревматическая полимиалгия (2 пациента) [126]. Установлено, что эффективность терапии у пациентов с ИВРЗ не отличается от таковой у пациентов без ИВРЗ [126, 127]. Более того, у пациентов с лимфомами на фоне CAR-T-клеточной терапии отмечено развитие ремиссии сопутствующей аутоиммунной патологии, в том числе АФС [128] и СШ [129].

3.2. Экспериментальные исследования

Наряду с применением CD19/BCMA CAR-T-клеток, активно разрабатываются другие направления клеточной терапии, связанные с модуляцией функции антиген-специфических В-, Т-клеток или Трег-клеток [130, 131].

К ним в первую очередь относится использование клеток, несущих CAAR-T (chimeric autoantigen T cell receptor), взаимодействующих с аутореактивными В-клетками, потенциально участвующими в синтезе аутоантител. Сконструированы CAAR-T-клетки, экспрессирующие «антительный» домен к $\beta 2$ -ГПИ ($\beta 2$ -гликопротеин I), вызывающие селективную деплецию В-клеток, синтезирующих антитела к $\beta 2$ -ГПИ. Напомним, что эти антитела участвуют в развитии тромбоза при АФС [132]. В другом исследовании в Т-клетки, полученные от пациентов с ВН, был инкорпорирован CAAR, специфичный в отношении потенциальных аутоантигенов при СКВ (α -актин, гистон-1, гепарансульфат или C1q компонент комплемента, перекрестно реагирующих с ДНК) [133]. CAAR-T-клетки, экспрессирующие рецепторы для гепарансульфата и C1q, *in vitro* эффективно подавляли синтез антител к ДНК В-клетками, стимулированными ИФН- α , и улучшали структуру почечного органа. В исследовании Н. Meng и соавт. [134] было показано, что ЕК-клетки (NK92MI), экспрессирующие иммунодоминантный эпитоп аутоантител La/SSB, вызывают деплецию В-клеток при ко-культивировании с сыворотками пациентов США, содержащими антитела La/SSB.

Представляют интерес данные, касающиеся возможности подавления антиген-специфической Т-клеточной деструкции тканей. Сконструированы CD8⁺ CAAR-T-клетки, содержащие рекомбинантный участок ГКГ, презентирующий пептид коллагена типа II (потенциальный аутоантиген при РА), специфически распознающих «аутоиммунные» коллаген-специфические Т-клетки, введение которых подавляет развитие аутоиммунного артрита у B6.DR1 мышей [135].

Перспективное направление CAR-T-клеточной терапии связано с активацией FoxP3 (forkhead box P3) Трег-клеток, играющих фундаментальную роль в поддержании иммунологической толерантности при CAP3 [136]. Установлено, что FoxP3CAR Трег-клетки *in vitro* ингибируют пролиферацию и активацию В-клеток, а при введении мышам с волчаночно-подобным заболеванием эффективно снижают выраженность повреждений внутренних органов, замедляют развитие В-клеточной лимфопении и подавляют синтез аутоантител [137].

4. Перспективы

Одно из важнейших направлений совершенствования терапии CAP3 связано с репозиционированием (поиск новых показаний) уже зарегистрированных лекарственных препаратов [138], значение которого хорошо иллюстрирует эволюция противовоспалительной терапии в ревматологии, во многом основанной на применении цитотоксических препаратов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид) и особенно РТМ, разработанных для лечения онкогематологических заболеваний [139]. Как уже отмечалось, первое основополагающее успешное РПКИ, продемонстрировавшее эффективность РТМ при РА, которое стимулировало исследования, касающиеся применения анти-В-клеточной терапии для лечения аутоиммунной патологии человека, было проведено группой ревматологов из Университетского колледжа Лондона (University College London) под руководством профессора Джонатана Эдвардса 20 лет назад [41]. Через 20 лет важное место ряду «онкогематологических» подходов к лечению CAP3, может

Таблица 6. Основные клинические исследования терапии CAR-T-клетками при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (ClinicalTrials.gov, октябрь 2023 г.)

Заболевания	Тип терапии	Источник клеток	Мишени	Регистрация
Системная красная волчанка	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05030779
Системная красная волчанка (волчаночный нефрит)	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085418
Системная красная волчанка	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05474885
Системная красная волчанка	Relma-cel	Аутологичные	CD19	NCT05765006
Системная красная волчанка	YTB323	Аутологичные	CD19	NCT05798117
Системная красная волчанка	GC012F	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05846347
Системная красная волчанка	GC012F	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05858684
Системная красная волчанка/ системная склеродермия/ синдром Шегрена/ системный васкулит/ антифосфолипидный синдром	BRL-301	Аллогенные	CD19	NCT05859997
Системная красная волчанка	CC-97540	Аутологичные	CD19	NCT05869955
Системная красная волчанка/ волчаночный нефрит/ иммунная тромбоцитопения	CNCT19-клетки	Аутологичные	CD19	NCT05930314
Синдром Шегрена	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085431
Системная склеродермия	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085444
Дерматомиозит/болезнь Стилла	CD7 CAR-T-клетки	Нет данных	CD7	NCT05239702
Системный васкулит	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05263817
Аутоиммунные заболевания	4SCAR-T-клетки	Нет данных	CD19/BCMA/ CD138/BAFFR/	NCT05459870

Примечание: BCMA – B-cell maturation antigen; 4SCAR – safety-designed chimeric antigen receptor; BAFF – B-cell activating factor

занять CAR-T-клеточная терапия, направленная на более полный контроль аутоиммунного процесса [140].

Однако несмотря на впечатляющие результаты, истинное место CAR-T-клеточной терапии в ревматологии требует дополнительных клинических и фундаментальных исследований [97, 140–144]. В настоящее время зарегистрировано около 30 клинических протоколов, касающихся CAR-T-клеточной терапии при 20 аутоиммунных заболеваниях [144, 145] (табл. 6).

Изучение клинических и иммунологических последствий введения CD19 CAR-T-клеток создало предпосылки для более детальной расшифровки роли патологической активации В-клеток в патогенезе CAP3. Динамика титров аутоантител и субпопуляций В-клеток при СКВ свидетельствует об участии CD19⁺-плазмбластов, но при определенных фенотипах СКВ (и других CAP3) большее значение могут иметь CD19-негативные длительно живущие ПК, экспрессирующие BCMA или CD38. Например, имеются данные, что тяжесть ВН нефрита коррелирует с увеличением концентрации растворимого BCMA в сыворотках пациентов [146].

Целесообразность использования в качестве мишени CD20 или CD22, учитывая их «перекрещивающуюся» экспрессию с CD19 и отсутствие на мембране ПБ и ПК, требует дальнейшего изучения. Однако имеются данные о том, что у пациентов с лимфомами введение CD20 CAR-T-клеток [147] улучшает выживаемость и подавляет обострение, возникающее на фоне CD19 CAR-T-клеточной терапии.

У «тяжелых» пациентов с CAP3 особое значение имеет оптимизация CAR-T-клеточной терапии. Лимфопения и нарушение функции лимфоцитов, связанные с активностью воспаления и применением иммуносупрессивных препаратов, затрудняет получение достаточного количества функци-

онально активных CAR-T-клеток. Кроме того, в крови пациентов присутствуют аутореактивные Т-клетки, которые могут подвергаться экспансии в процессе культивирования CAR-T-клеток и индуцировать обострение аутоиммунной патологии. При лимфомах развитие СВЦ ассоциируется с увеличением концентрации СРБ [148], нередко наблюдаемого при CAP3 [149]. К счастью, как уже отмечалось, у пациентов с CAP3 частота развития СВЦ ниже, чем у пациентов с лимфомами. Для пациентов с СКВ разработан протокол, позволяющий получить достаточное количество функционально активных CAR-T-клеток, основанный на оптимизации иммуносупрессивной терапии в период, предшествующий инфузии CAR-T-клеток [150]. Влияние ГК и ингибиторов ИЛ-6 (назначаются при развитии СВЦ) на эффективность CAR-T-клеточной терапии при CAP3 специально не изучалось.

Заслуживает обсуждения этап иммунодеплеции, которая, как уже отмечалось, улучшает «приживание» CAR-T-клеток и увеличивает длительность ремиссии у пациентов с лимфомами, но ассоциируется с нарастанием частоты инфекционных осложнений. В то же время имеются данные об определенной эффективности комбинированной терапии флюдарабином и циклофосфамидом при ВН, но сопровождающейся неприемлемо высокой частотой миелосупрессии и инфекционных осложнений [151, 152]. Оптимизация протоколов иммунодеплеции у пациентов с CAP3 может способствовать улучшению результатов терапии за счет снижения числа вводимых CAR-T-клеток и риска инфекционных осложнений.

Развитие обострений, связанных с «истощением» CAR-T-клеток и/или другими факторами, может контролироваться повторным введением замороженных CAR-T-клеток, полученных у пациентов в период ремиссии, или другими менее дорогостоящими и безопасными методами,

например РТМ [153], БЛМ или другими анти-В-клеточными препаратами, уже существующими или находящимися в стадии разработки [38, 154]. Особый интерес представляет применение нового класса препаратов, так называемых активаторов Т-клеток (Т cell engagers), представляющих собой биспецифические МАТ, распознающие В-клеточные антигены и CD3, экспрессирующийся на Т-клетках, создающие «иммунологический синапс», позволяющий активированным CD3+ Т-клеткам вызывать деплецию аутореактивных В-клеток [155–157].

В отношении безопасности следует принимать во внимание, что у пациентов с лимфомами, получавшими CAR-Т-клеточную терапию, наблюдается развитие вторичных гематологических опухолей [158], в том числе CAR-позитивных лимфом, а также снижение поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 [159]. Учитывая увеличение риска злокачественных новообразований [160] и тяжелого течения COVID-19 [161] при CAR3, эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга пациентов, получавших CAR-Т-клеточную терапию [96].

Представляет интерес изучение эффективности CAR-Т-клеток «третьего» и последующих поколений, поскольку присутствуют несколько ко-стимуляторных доменов (4-1BB, CD28 и др.) в структуре CAR может способствовать повышению эффективности терапии у пациентов с рецидивирующим течением CAP3. Привлекает внимание так называемая «временная мРНК CAR-Т-клеточная терапия» (transient mRNA-based CAR-T cell therapy), основанная на использовании при генерации CAR не потенциально «генотоксических» вирусных векторов, а мРНК с использованием липидных наночастиц или электропорации, не вызывающей стойких изменений генома в Т-клетках [162, 163]. Преимуществом этой технологии при аутоиммунных заболеваниях может быть более «тонкая» регуляция длительности и интенсивности экспрессии CAR, что потенциально может способствовать снижению риска НЛР (например, инфекционных осложнений, связанных с гипогаммаглобулинемией) и создает предпосылки для повторного введения клеток в случае развития обострений [143].

Принимая во внимание более низкую летальность у пациентов с CAP3 по сравнению с лимфомами, сложность и высокую стоимость CAR-Т-клеточной терапии, в настоящее время возможность ее проведения обсуждается только у пациентов с наиболее тяжелым течением CAP3, резистентным к стандартным методам лечения, в том числе РТМ. Очевидным барьером является стоимость CAR-Т-клеточной терапии, составляющая у пациентов с лимфомами для зарегистрированных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) процедур от 350000 \$ до 500000 \$. Однако при анализе фармакоэкономических аспектов применения CAR-Т-клеток у пациентов с CAP3 необходимо принимать во внимание высокую стоимость длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии и развитие коморбидной патологии, также требующей специального лечения и мониторинга. Очевидно, что CAR-Т-клеточная терапия должна проводиться специалистами, имеющими опыт применения CAR-Т-клеточной терапии (онкогематологи) и ведения пациентов с наиболее тяжелыми формами CAP3 (ревматологи).

В перспективе, принимая во внимание высокую частоту «безлекарственной» ремиссии и совершенствование технологий клеточной терапии [100], можно надеяться

на расширение показаний для применения CAR-Т-клеток в ревматологии. Следует подчеркнуть, что тяжесть и быстрое прогрессирование CAP3 ограничивают возможности проведения CAR-Т-клеточной терапии в связи с длительным периодом подготовки CAR-Т-клеток, занимающим в настоящее время 6–8 недель. Для решения этой проблемы необходима разработка автоматизированных платформ [164] в сочетании с оптимизацией стандартов надлежащей производственной практики (good manufacturing and good development practice) [165], потенциально позволяющих существенно сократить время приготовления CAR-Т-клеток. Особенно важное значение могут иметь разработка и применение терапевтических протоколов академическими «онкоревматологическими» центрами, что позволит максимально приблизить все процедуры к пациенту, оптимизировать терапевтические подходы и снизить стоимость терапии [165].

Большие надежды возлагаются на разработку технологий, связанных с применением аллогенных CAR-Т-клеток (так называемые «универсальные CAR-Т-клетки») [166, 167], специфичных в отношении различных «аутоиммунных» мишеней, которые могут использоваться в качестве «имеющихся в продаже» (off-the-shelf), готовых «лекарственных препаратов» для лечения различных CAP3 [143]. Проблемы, связанные с применением аллогенных CAR-Т-клеток, а именно развитие болезни «трансплантат против хозяина», индуцированной Т-клеточными рецепторами и антигенами ГКГ, могут быть преодолены с помощью методов редактирования генома, включая ZFN (zinc finger nuclease), TALEN (transcription activator-like effector nuclease), CRISPR-Cas9 и др.

Хотя влияние CAR-Т-клеточной терапии на спектр потенциальных иммунопатологических процессов, лежащих в основе CAP3, которые только частично связаны с патологической активацией В-клеток, требует дальнейшего изучения, развитие длительной ремиссии может свидетельствовать о восстановлении регуляции важных иммунных «контрольных точек», определяющих состояние периферической иммунологической толерантности. Совсем недавно было показано, что при СКВ CAR-Т-клеточная терапия селективно элиминирует и подавляет репопуляцию IgG⁺ и IgA⁺ В-клеток памяти, несмотря на восстановление уровня других популяций В-клеток [168]. В то же время восстановление уровня В-клеток памяти ассоциируется с обострением СКВ на фоне анти-В-клеточной терапии РТМ [169]. Более того, деплеция В-клеток ассоциировалась с подавлением автографа интерферона типа I в моноцитах и Т-клетках [168], гиперпродукция которого играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе СКВ и других CAP3 [170, 171].

Все это вместе взятое создает теоретическую основу для более широкого применения CAR-Т-клеточной терапии при СКВ и других CAP3, которая потенциально может способствовать спасению жизни и даже полному излечению пациентов, страдающих наиболее тяжелыми, потенциально смертельными формами этих заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-724. doi: 10.1038/ni.3731
2. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
10. 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
11. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol.* 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
12. de Grijter 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
13. Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells.* 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
14. Zhu Q, Rui K, Wang S, Tian J. Advances of regulatory B cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021;12:592914. doi: 10.3389/fimmu.2021.592914
15. 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
16. 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
17. 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
18. Avrameas S, Alexopoulos H, Moutsopoulos HM. Natural autoantibodies: An undersung hero of the immune system and autoimmune disorders – A point of view. *Front Immunol.* 2018;9:1320. doi: 10.3389/fimmu.2018.01320
19. Skevaki C, Wesemann DR. Antibody repertoire and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):898-900. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.008
20. 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
21. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt 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
22. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-2202. doi: 10.1172/JCI78084
23. Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelaar 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
24. 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
25. 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
26. He Y, Aoun M, Holmdahl R. Shift in perspective: Autoimmunity protecting against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(5):550-555. doi: 10.1136/ard-2023-225237
27. 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
28. 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
29. 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
30. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
31. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumab 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
32. 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
33. 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
34. Насонов ЕЛ, Лиля 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
35. McInnes IB, Gravalles 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
36. 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
37. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-B-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
38. 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
39. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-B-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
40. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
41. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534
42. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal Noël J-M. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *medRxiv*. 2023.09.22.23295633. doi: 10.1101/2023.09.22.23295633
43. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:113-141. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2017:113-141 (In Russ.)].
44. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-975. doi: 10.1136/ard.2009.126532
45. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
46. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
47. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
48. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
49. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668
50. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;12:731122. doi: 10.3389/fphar.2021.731122
51. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
52. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
53. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684-692. [Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684-692 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
54. Xiong A, Yang G, Song Z, Xiong C, Liu D, Shuai Y, et al. Rituximab in the treatment of immune-mediated necrotizing myopathy: A review of case reports and case series. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286421998918. doi: 10.1177/1756286421998918
55. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, Martínez-Becerra MJ, et al.; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group (listed contributors at the end of the article). Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):776-790. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
56. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3612-3622. doi: 10.1002/art.22211
57. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
58. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, Hsieh HJ, Monroe JG, Behrens TW, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(2):146-157. doi: 10.1177/0961203309350752
59. Цанян МЭ, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к компоненту C1q комплемента у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):53-59. [Tsanyan ME, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Solov'yev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(5):53-59 (In Russ.)].
60. Cambridge G, Leandro MJ, Lahey LJ, Fairhead T, Robinson WH, Sokolove J. B cell depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Multiplex bead array reveals the kinetics of IgG and IgA antibodies to citrullinated antigens. *J Autoimmun*. 2016;70:22-30. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.010
61. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(1):8-17. doi: 10.1111/cei.12114
62. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dörner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients

- with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
63. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
64. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):57-63 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
65. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
66. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int.* 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
67. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: Pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
68. Cooles FAH, Isaacs JD. The interferon gene signature as a clinically relevant biomarker in autoimmune rheumatic disease. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e61-e72. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00254-X
69. Rivellesse F, Nerviani A, Giorli G, Warren L, Jaworska E, Bombardieri M, et al.; STRAP collaborative group. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): Two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2
70. Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, Dyball S, Munguía-Realpozo P, Parker B, Bruce IN. Predictors and prognostic factors influencing outcomes of anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus: A systematic review update. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;65:152346. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152346
71. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: The PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):179-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763
72. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience.* 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
73. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
74. 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
75. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: A post hoc analysis of the NOBILITY trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):247-254. doi: 10.1002/art.42734
76. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: Mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):917-925. doi: 10.1136/ard.2007.080960
77. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
78. Robinson JJ, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptor influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine.* 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
79. Frampton JE. Inebilizumab: First approval. *Drugs.* 2020;80(12):1259-1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4
80. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs.* 2022;36(10):1133-1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7
81. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, June J, Koumpouras F, Machua W, et al. Obexelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2185-2194. doi: 10.1002/art.42652
82. Boyles JS, Sadowski D, Potter S, Vukojicic A, Parker J, Chang WY, et al. A nondepleting anti-CD19 antibody impairs B cell function and inhibits autoimmune diseases. *JCI Insight.* 2023;8(13):e166137. doi: 10.1172/jci.insight.166137
83. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al.; EMBODY Investigator Group. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: Results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):362-375. doi: 10.1002/art.39856
84. Gottenberg JE, Dörner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: Post hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):763-773. doi: 10.1002/art.40425
85. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-240. doi: 10.1038/nrneph.2016.20
86. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, Kötter I, Ostendorf L, Krusche M. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open.* 2023;9(4):e003604. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003604
87. 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
88. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля 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
89. 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
90. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
91. Shipa M, Santos LR, Nguyen DX, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Heptinstall LL, et al. Identification of biomarkers to stratify response to B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus: An exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2022;5(1):e24-e35. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00332-0
92. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of atacicept in treating immune-

- mediated disorders. *Front Immunol.* 2020;11:433. doi: 10.3389/fimmu.2020.00433.
93. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):883-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213032
94. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: Results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):332-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207654
95. Wu D, Li J, Xu D, Merrill JT, van Vollenhoven RF, Liu Y, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):475-487. doi: 10.1136/ard-2023-224854
96. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Müller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: Expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine.* 2024;69:102476. doi: 10.1016/j.eclim.2024.102476
97. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
98. Chasov V, Zmievskaya E, Ganeeva I, Gilyazova E, Davletshin D, Khaliulin M, et al. Immunotherapy strategy for systemic autoimmune diseases: Betting on CAR-T cells and antibodies. *Antibodies (Basel).* 2024;13(1):10. doi: 10.3390/antib13010010
99. 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
100. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
101. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):359-371. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1
102. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboulitli 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
103. 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
104. Taubmann J, Müller F, Aigner M, Minopoulou I, Knitz J, Werner D, et al. Tolerability of CAR T cell therapy in autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/tolerability-of-car-t-cell-therapy-in-autoimmune-disease/> (Accessed: 6th May 2024).
105. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
106. Bergmann C, Müller F, Distler JHW, Györfi AH, Völkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1117-1120. doi: 10.1136/ard-2023-223952
107. Merkt W, Freitag M, Claus M, Kolb P, Falcone V, Röhrich M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):543-546. doi: 10.1136/ard-2023-225174
108. Bergmann C, Müller F, Auth J, Taubmann J, Aigner M, Werner D, et al. 6 months-follow up data of systemic sclerosis patients treated with CD19 targeting CAR-T cells. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/6-months-follow-up-data-of-systemic-sclerosis-patients-treated-with-cd-19-targeting-car-t-cells/> (Accessed: 3rd May 2024).
109. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: A Phase I clinical trial. *Blood.* 2022;140 (Suppl 1):10335-10336. doi: 10.1182/blood-2022-169265
110. Müller F, Boeltz S, Knitz J, Aigner M, Völkl S, Kharboulitli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet.* 2023;401(10379):815-818. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00023-5
111. 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
112. Taubmann J, Knitz J, Müller F, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):e12-e14. doi: 10.1093/rheumatology/kead330
113. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
114. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
115. Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11(482):eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648
116. 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
117. Schett G, Munoz L, Taubmann J, Aigner M, Bergmann C, Knitz J, et al. CAR T cell therapy leads to long-term abrogation of autoimmunity in SLE patients while vaccination responses are maintained. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/car-t-cell-therapy-leads-to-long-term-abrogation-of-autoimmunity-in-sle-patients-while-vaccination-responses-are-maintained> (Accessed 9th May 2024).
118. Taubmann J, Müller F, Boeltz S, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Long term safety and efficacy of CAR-T cell treatment in refractory systemic lupus erythematosus – Data from the first seven patients. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:93-94. doi: annrheumdis-2023-eular.3736
119. Krickau T, Naumann-Bartsch N, Aigner M, Kharboulitli S, Kretschmann S, Spoerl S, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis. *Lancet.* 2024;403(10437):1627-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00424-0
120. Nunez D, Patel D, Volkov J, Wong S, Vorndran Z, Müller F, et al. Cytokine and reactivity profiles in SLE patients following anti-CD19 CART therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023;31:101104. doi: 10.1016/j.omtm.2023.08.023
121. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. CD19/BCMA CAR-T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus – Safety and preliminary efficacy data from a phase I clinical study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):4835. doi: 10.1182/blood-2023-186669
122. Wang W, He S, Zhang W, Zhang H, DeStefano VM, Wada M, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: A phase I open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 22. doi: 10.1136/ard-2024-225785
123. Bodansky A, Yu DJ, Rallistan A, Kalaycioglu M, Boonyaratana-kornkit J, Green DJ, et al. Unveiling the autoreactome: Proteome-wide immunological fingerprints reveal the promise of plasma cell depleting therapy. *medRxiv.* 2023:2023.12.19.23300188. doi: 10.1101/2023.12.19.23300188

124. Mueller F., Schwingen R, Stabel L, Aingner M, Taubman J, Kretschmann S, et al. CAR-T cell therapy in patients with refractory autoimmune diseases exhibits less inflammation, toxicities and different cellular dynamics compared to patients with B cell lymphoma. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):6871. doi: 10.1182/blood-2023-188830
125. Lodka D, Zschummel M, Bunse M, Rousselle A, Sonnemann J, Kettritz R, et al. CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):499-507. doi: 10.1136/ard-2023-224875
126. Wang J, Alkrekshi A, Dasari S, Lin HC, Elantably D, Armashi ARA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with concurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma and rheumatic autoimmune diseases: A propensity score matching study. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(11):1223-1228. doi: 10.1038/s41409-023-02086-1
127. Bachanova V, Nachman PH. Two for one? CAR-T therapy for lymphoma benefits concurrent autoimmune disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(11):1175-1176. doi: 10.1038/s41409-023-02084-3
128. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: A case report. *Br J Haematol*. 2020;188(3):e5-e8. doi: 10.1111/bjh.16266
129. Sheng L, Zhang Y, Song Q, Jiang X, Cao W, Li L, et al. Concurrent remission of lymphoma and Sjögren's disease following anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma: A case report. *Front Immunol*. 2023;14:1298815. doi: 10.3389/fimmu.2023.1298815
130. König MF. The rise of precision cellular therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(2):69-70. doi: 10.1038/s41584-023-01073-6
131. Aghajanian H, Rurik JG, Epstein JA. CAR-based therapies: Opportunities for immuno-medicine beyond cancer. *Nat Metab*. 2022;4(2):163-169. doi: 10.1038/s42255-022-00537-5
132. Mog B, Shaw E, Hwang M, Pearlman A, DiNapoli S, Paul S, et al. Chimeric autoantigen-T cell receptor (CATCR)-T cell therapies to selectively target autoreactive B cells. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/chimeric-autoantigen-t-cell-receptor-cater-t-cell-therapies-to-selectively-target-autoreactive-b-cells>
133. Solé C, Royo M, Sandoval S, Moliné T, Gabaldón A, Cortés-Hernández J. Precise targeting of autoantigen-specific B cells in lupus nephritis with chimeric autoantibody receptor T cells. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4226. doi: 10.3390/ijms25084226
134. Meng H, Sun X, Song Y, Zou J, An G, Jin Z, et al. La/SSB chimeric autoantibody receptor modified NK92MI cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2018;192:40-49. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.006
135. Whittington KB, Prislavsky A, Beaty J, Albritton L, Radic M, Roslo-niec EF. CD8+ T cells expressing an HLA-DRI chimeric antigen receptor target autoimmune CD4+ T cells in an antigen-specific manner and inhibit the development of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2022;208(1):16-26. doi: 10.4049/jimmunol.2100643
136. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102715
137. Doglio M, Ugolini A, Bercher-Brayer C, Camisa B, Toma C, Norata R, et al. Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2024;15(1):2542. doi: 10.1038/s41467-024-46448-9
138. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41-58. doi: 10.1038/nrd.2018.168
139. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
140. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allano 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
141. Daamen AR, Lipsky PE. Potential and pitfalls of repurposing the CAR-T cell regimen for the treatment of autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):696-699. doi: 10.1136/ard-2024-225638
142. Mullard A. CAR T cell therapies raise hopes – and questions – for lupus and autoimmune disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(11):859-861. doi: 10.1038/d41573-023-00166-x
143. Blache U, Tretbar S, Koehl U, Mougiakakos D, Fricke S. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open*. 2023;9(4):e002907. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907
144. Schett G, Mielenz D, Nagy G, Kronke G. B-cell depletion in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 22. doi: 10.1136/ard-2024-225727
145. Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H. Chimeric antigen receptor T cell therapy: A new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1206-1216. doi: 10.1093/rheumatology/kead616
146. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, Cruz A, Marín-Rosales M, Muñoz-Valle JF. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0
147. Leung WK, Ayanambakkam A, Heslop HE, Hill LC. Beyond CD19 CAR-T cells in lymphoma. *Curr Opin Immunol*. 2022;74:46-52. doi: 10.1016/j.coi.2021.09.009
148. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226
149. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wetterö J, et al. The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med*. 2021;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837
150. Kretschmann S, Völkl S, Reimann H, Krönke G, Schett G, Achenbach S, et al. Successful generation of CD19 chimeric antigen receptor T cells from patients with advanced systemic lupus erythematosus. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(1):27-33. doi: 10.1016/j.jct.2022.10.004
151. Viallard JF, Mercié P, Faure I, Pellegrin JL, Leng B. Successful treatment of lupus with fludarabine. *Lupus*. 1999;8(9):767-769. doi: 10.1191/096120399678840954
152. Illei GG, Yarboro CH, Kuroiwa T, Schlimmen R, Austin HA, Tisdale JF, et al. Long-term effects of combination treatment with fludarabine and low-dose pulse cyclophosphamide in patients with lupus nephritis. 2007;46(6):952-926. doi: 10.1093/rheumatology/kem001
153. Li Y, Cui Q, Liu S, Liu L, Li M, Gao J, et al. Rituximab potentially improves clinical outcomes of CAR-T therapy for r/r B-ALL via sensitizing leukemia cells to CAR-T-mediated cytotoxicity and reducing CAR-T exhaustion. *Cell Oncol (Dordr)*. 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s13402-024-00945-7
154. Cambier JC. Therapeutic tactics for targeting B lymphocytes in autoimmunity and cancer. *Eur J Immunol*. 2024;54(1):e2249947. doi: 10.1002/eji.202249947
155. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T cell collaboration in autoimmune disease: T cell engagers versus CAR T cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024 Apr 20: uxae031. doi: 10.1093/cei/uxae031
156. Yuan AQ, Yang I, Yuan RQ, Zhao L, Bai L, Meng Q. Targeting CD19 for the treatment of B-cell related autoimmune diseases with a novel T cell engager. *bioRxiv* 2024.02.17.580750; doi: 10.1101/2024.02.17.580750
157. Perico L, Casiraghi F, Sónego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998

158. Nelson R. FDA investigating safety risks in CAR T-cell recipients. *Lancet*. 2023;402(10418):2181. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02747-2
159. Wiedmeier-Nutor JE, Iqbal M, Rosenthal AC, Bezerra ED, Garcia-Robledo JE, Bansal R, et al. Response to COVID-19 vaccination post-CAR T therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(6):456-462. doi: 10.1016/j.clml.2023.03.002
160. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):5-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes189
161. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
162. Parayath NN, Stephan SB, Koehne AL, Nelson PS, Stephan MT. *In vitro*-transcribed antigen receptor mRNA nanocarriers for transient expression in circulating T cells *in vivo*. *Nat Commun*. 2020;11(1):6080. doi: 10.1038/s41467-020-19486-2
163. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al.; MG-001 Study Team. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): A prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):578-590. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00194-1
164. Blache U, Popp G, Dünkel A, Koehl U, Fricke S. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):5225. doi: 10.1038/s41467-022-32866-0
165. Samsonov NYu, Lomonosov AM. Towards personal gene and cell therapy: Accelerating factors and roadblocks on point-of-care production approach. *Cell Ther Transp*. 2024;13(1):6-15. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-13-1-6-15
166. Li Y, Hu Z, Li Y, Wu X. Charting new paradigms for CAR-T cell therapy beyond current Achilles heels. *Front Immunol*. 2024;15:1409021. doi: 10.3389/fimmu.2024.1409021
167. Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):132. doi: 10.1186/s13045-018-0677-2
168. Wilhelm A, Chambers D, Müller F, Bozec A, Grieshaber-Bouyer R, Winkler T, et al. Selective CAR-T cell mediated B cell depletion suppresses interferon signature in SLE. *JCI Insight*. 2024 May 9:e179433. doi: 10.1172/jci.insight.179433
169. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):613-620. doi: 10.1002/art.21617
170. Londe AC, Fernandez-Ruiz R, Julio PR, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferons in autoimmunity: Implications in clinical phenotypes and treatment response. *J Rheumatol*. 2023;50(9):1103-1113. doi: 10.3899/jrheum.2022-0827
171. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):248-272. doi: 10.1007/s12016-020-08798-2

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

Румянцев А.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Самсонов М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>