

# Имунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений

А.С. Авдеева<sup>1</sup>, А.П. Алексанкин<sup>1,2</sup>, Е.В. Четина<sup>1</sup>, Ю.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Т.В. Попкова<sup>1</sup>, Г.А. Маркова<sup>1</sup>, Т.А. Панафидина<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» 117418, Российская Федерация, Москва, ул. Щорупы, 3  
<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery 117418, Russian Federation, Moscow, Tsyuryupy str., 3  
<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Цель исследования** – оценить субпопуляции В-лимфоцитов и особенности интерферонового (ИФН) статуса у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), уточнить взаимосвязь иммунологических показателей с клиническими проявлениями болезни.

**Материал и методы.** В анализ было включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Длительность заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 7 [4; 11] баллов, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) – 0 [0; 1] баллов. Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, включая определение В-клеток, общей популяции В-клеток памяти, непереклоченных и переклоченных В-клеток памяти, наивных, транзиторных В-клеток, плазмобластов, проводилось методом многоцветной проточной цитофлуорометрии. ИФН-статус оценивали по экспрессии ИФН-стимулированных генов (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени

**Результаты.** Было выявлено два иммунологических «паттерна» – преобладающего иммунологического механизма патогенеза заболевания (СКВ) с преимущественной активацией ИФН I типа и с преимущественной активацией В-клеточного звена иммунной системы. Иммунологический фенотип с активацией ИФН I типа ассоциировался с высокой иммунологической активностью, преимущественным поражением кожи, лейкопенией, а фенотип с преимущественной активацией В-клеточного звена – с поражением почек и нервной системы.

**Заключение.** Результаты работы позволяют говорить о широком разнообразии иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза СКВ. Можно выделить ряд ведущих молекулярных «паттернов» патогенеза заболевания, которые необходимо учитывать для выбора эффективного «таргетного» препарата.

Ключевые слова: системная красная волчанка, субпопуляции В-лимфоцитов, интерфероновый «автограф», иммунофенотип

**Для цитирования:** Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Имунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394–401.

## IMMUNOPHENOTYPES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DISORDERS

Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Andrey P. Aleksankin<sup>1,2</sup>, Elena V. Tchentina<sup>1</sup>, Yulia N. Gorbunova<sup>1</sup>, Tatiana V. Popkova<sup>1</sup>, Galina A. Markova<sup>1</sup>, Tatiana A. Panafidina<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

**The aim** – to evaluate subpopulations of B lymphocytes and features of interferon (IFN) status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), to clarify the relationship of immunological parameters with clinical manifestations of the disease

**Material and methods.** 139 patients (123 (88%) women and 16 (12%) men) with a definite diagnosis of SLE were included in the analysis. The disease duration was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 7 [4; 11] points, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index) – 0 [0; 1] points. Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes, including determination of B cells, the general population of memory B cells, non-switched and switched memory B cells, naive, transient B cells, and plasmablasts was carried out using multicolor flow cytometry. IFN status was assessed by the expression of IFN-stimulated genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*) using real-time polymerase chain reaction

**Results.** Two immunological “patterns” were identified – the prevailing immunological mechanism of the pathogenesis of the disease – SLE – with predominant activation of type I IFN and with predominant activation of the B cell component of the immune system. The immunological phenotype with activation of type I IFN was associated with high immunological activity, predominant skin damage, leukopenia, and the phenotype with predominant activation of the B cell link was associated with damage to the kidneys and nervous system.

**Conclusion.** The results of the work suggest a wide variety of immune mechanisms underlying the pathogenesis of SLE. It is possible to identify a number of leading molecular “patterns” of the pathogenesis of the disease, which must be taken into account to select an effective “targeted” drug.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, B lymphocyte subpopulations, interferon signature, immunophenotype  
**For citation:** Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchentina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, Panafidina TA, Nasonov EL. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394–401 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401

**Контакты:** Авдеева  
Анастасия Сергеевна,  
9056249400@mail.ru  
**Contacts:**  
Anastasia Avdeeva,  
9056249400@mail.ru

**Поступила** 30.05.2024  
**Принята** 05.07.2024

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием иммунных нарушений, в первую очередь активацией аутореактивных В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, а также нарушением врожденного типа иммунного ответа, проявляющемся в избыточной продукции интерферонов (ИФН) I типа дендритными клетками (ДК), распознающими иммунные комплексы, состоящие из нуклеиновой кислоты и аутоантител [2–10]. ИФН I типа действуют на все ядродержащие клетки для подавления репликации вирусов, а также имеют ряд иммуностимулирующих свойств, в том числе индуцируют созревание и активацию миелоидных ДК, поляризуют иммунный ответ по Th1-типу, способствуют активации В-лимфоцитов, продукции антител и переключению класса иммуноглобулинов [7, 8]. Активность ИФН I типа обычно измеряется на основании экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «интерфероновый автограф» [8]. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью и активностью СКВ [9, 10]. В-лимфоциты играют ключевую роль в развитии и прогрессировании СКВ, в первую очередь посредством продукции широкого спектра аутоантител; также они способны презентировать антигены Т-лимфоцитам, продуцировать широкий спектр цитокинов и костимуляторных молекул, рекрутировать субпопуляции Т-лимфоцитов и дендритных

клеток. Особенности субпопуляций В-лимфоцитов широко изучаются у пациентов с СКВ. Большинство авторов указывают на снижение содержания непереключенных клеток памяти и повышение числа переключенных клеток памяти, а также эффекторных клеток памяти (двойных негативных) при СКВ по сравнению со здоровыми донорами [3–6]. Данные литературы о содержании основных субпопуляций В-лимфоцитов в периферическом кровотоке при СКВ суммированы в таблице 1.

Наряду с широким спектром иммунологических нарушений, СКВ характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений, что позволяет говорить о ней как о «клинико-иммунологическом синдроме». [1] Широкое развитие «омиксных» технологий (протеомики, транскриптомики, геномики) может позволить выделить ряд субтипов заболевания на молекулярном уровне. Так, анализ экспрессии более 700 генов, ассоциирующихся с различными звеньями патогенеза, позволил выделить три кластера превалирующих иммунных нарушений: гиперактивация нейтрофилов, коррелирующая с пролиферативным нефритом; активация «лимфоидного» компонента; смешанный кластер [17]. Выделение различных молекулярных «паттернов», отражающих ведущие звенья патогенеза заболевания, может позволить выявить важные особенности отдельных подгрупп пациентов, а также разработать персонализированный подход к терапии.

**Целью** работы является оценка субпопуляции В-лимфоцитов и особенностей интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой, уточнение взаимосвязи иммунологических показателей с клиническими проявлениями болезни

**Таблица 1.** Циркулирующие В-лимфоциты у пациентов с системной красной волчанкой (основные популяции)

Субпопуляции В-лимфоцитов	Стадия дифференцировки	Взаимосвязь с активностью
CD19 <sup>hi</sup> CD21 <sup>-</sup> CD38 <sup>low</sup> IgM <sup>low</sup> CD23 <sup>-</sup> CD23-IgD <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	Активированные наивные В-лимфоциты	Уровень повышен; возможные предшественники плазматических клеток; коррелируют с тяжестью заболевания [4]
IgD <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup>	Непереключенные клетки памяти	Содержание снижено; коррелируют с тяжестью заболевания и содержанием аутоантител [5, 11–13]
IgD <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup>	Переключенные клетки памяти	Уровень повышен; менее восприимчивы к терапии [6, 11–13]
IgD <sup>-</sup> CD27 <sup>-</sup>	Двойные негативные клетки памяти	Уровень повышен; коррелируют с активностью заболевания, поражением почек, уровнем аутоантител [12, 14]
TLR4 <sup>+</sup> CXCR4 <sup>+</sup> CD27 <sup>hi</sup> CD38 <sup>hi</sup> CD138 <sup>+</sup>	Плазматические клетки	Уровень повышен; коррелируют с активностью заболевания и тяжелым поражением почек [15]
HLA-DR <sup>hi</sup> CD27 <sup>hi</sup>	Плазмобласты	Уровень повышен; ассоциируется с анти-дсДНК [16]

**Примечание:** анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [18]. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Общая характеристика пациентов при включении представлена в таблице 2.

При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года, активность заболевания соответствовала средней (SLEDAI-2K=7 [4; 11] баллов), индекс повреждения – низкому (SDI=0 [0; 1] баллов). На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (57%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение суставов (артриты/артралгии) (40%); волчаночный нефрит (27%) с преобладанием IV (35%) и V (31%) классов по данным нефробиопсии; нерубцовая алопеция (25%); интерстициальное поражение легких (16%). Подавляющее большинство пациентов (94%) имели положительные антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) (70%) и гипокомплементемии по C3- и/или C4-компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [19] и синдром Шёгрена [20] обнаружены у 12% и 32% пациентов соответственно. За весь период наблюдения невропсихические проявления СКВ имели место у 16 пациентов: (эпилептический приступ – у 1, психоз – у 2, моно/полиневрит – у 2, периферическая полинейропатия – у 8, острое нарушение сознания – у 3). Из лекарственных препаратов наибольшее число больных, включенных в исследование, принимали глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (Me – 10,0 [6,25; 20,0] мг/сут.) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХ) (81%) в дозе 200 мг/сут. Иммуносупрессанты использовались реже, в основном микофенолата мофетил (21%), в единичных случаях – метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид. Никто из пациентов не получал терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Кроме того, 19/139 (14%) пациентов не получали терапию – это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определили с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [21]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SDI) [22]. Уровень АНФ определялся методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реагентов IMMCO Diagnostics (США). Специфические антинуклеарные антитела (АНА) к отдельным ядерным антигенам определялись с использованием коммерческих наборов реагентов ORGENTEC Diagnostika (Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения составляли: анти-дсДНК – 0,0–20,0 МЕ/мл; антитела к Smith-антигену

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой на момент включения в исследование (n=139)

Проявления СКВ на момент включения в исследование	Частота, %
<b>Конституциональные</b>	
• лихорадка	5
• лимфаденопатия	5
• потеря веса	10
<b>Кожно-слизистые</b>	
• фотодерматит	8
• «бабочка»	19
• подострая кожная красная волчанка	5
• хроническое поражение кожи	15
• нерубцовая алопеция	25
• язвы слизистых	9
<b>Сустанно-мышечные</b>	
• артрит/артралгии	40
• миалгии	5
<b>Серозит</b>	
<b>Нефрит</b>	<b>14</b>
<b>Нефробиопсия</b>	<b>38/139 (27%)</b>
<b>Нефробиопсия</b>	<b>23/38 (60%)</b>
• II класс ВН	4
• III класс ВН	26
• IV класс ВН	35
• V класс ВН	31
• VI класс ВН	4
<b>Нейропсихические поражения (периферическая полинейропатия)</b>	
<b>Гематологические нарушения</b>	<b>57</b>
<b>Иммунологические нарушения:</b>	
• АНФ $\geq$ 1/160	94
• позитивные анти-дсДНК	68
• позитивные анти-Sm	10
• гипокомплементемия	64
• позитивные аФЛ	21
• изолированная положительная прямая проба Кумбса	11
<b>Интерстициальное поражение легких</b>	
<b>Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	<b>0 [0; 1] баллов</b>
• 0 баллов	59
• 1 балл	18
• 2 балла	12
• 3 балла	7
• SDI $\geq$ 4 баллов	4
<b>Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	
<b>Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]</b>	<b>7 [4; 11] баллов</b>
• ремиссия (SLEDAI-2K=0 баллов)	7
• низкая активность (SLEDAI-2K=1–4 балла)	33
• умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10 баллов)	35
• высокая активность (SLEDAI-2K=11–19 баллов)	14
• очень высокая активность (SLEDAI-2K $\geq$ 20 баллов)	11

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; SDI – индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index); SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); Me – медиана

(анти-Sm) – 0,0–25,0 Ед/мл; антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A) – 0,0–25,0 Ед/мл; антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La) (анти-La/SS-B) – 0,0–25,0 Ед/мл; IgG-антитела к кардиолипину (аКЛ) – 0,0–10,0 GPL; аКЛ-IgM – 0,0–7,0 MPL; IgG-антитела против  $\beta$ 2-гликопротеина I ( $\beta$ 2-ГП I) – 0,0–8,0 Ед/мл;  $\beta$ 2-ГП I IgM – 0,0–8,0 Ед/мл.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови включая определение В-клеток (CD19<sup>+</sup>), общей популяции В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), непереключенных (CD19<sup>+</sup>IGD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) и переключенных (CD19<sup>+</sup>IGD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>) В-клеток памяти, наивных (CD19<sup>+</sup>IGD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>), транзиторных (CD19<sup>+</sup>IGD<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD38<sup>++</sup>CD27<sup>-</sup>) В-клеток, плазмобластов (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+++</sup>IGD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>) и плазматических клеток (CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>) проводилось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США). Для подсчета абсолютного количества (абс.) В-лимфоцитов использовался набор реагентов для прямого определения лимфоцитов Flow-Count™ Fluorospheres (Beckman Coulter, США) которые являются измеряемой суспензией флуоресцирующих микросфер. Использовались конъюгированные мышиные моноклональные антитела (мАТ): CD19-ECD (r phycoerythrin-Texas red®-X, IgG1, фикоэритрин техасский красный); CD45-PC7 (r phycoerythrin cyanin 7, IgG1, фикоэритрин цианин 7), CD38-PC5 (r phycoerythrin cyanin 5.1, IgG1, фикоэритрин цианин 5.1); CD20-PC5 (Beckman Coulter, США); CD10-PE (IgG1, hi10a), CD27-PE (IgG1,mT271) (Becton Dickinson, США), а также человеческие мАТ: IgD-FITC (fluorescein isothiocyanate, ia62, флуоресцеинизотиоцианат) (Becton Dickinson, США). Изотипический (негативный) контроль проводился для определения границ неспецифического связывания рецепторов В-лимфоцитов с мАТ с помощью набора реагентов Simultest imK Plus Kit (CD45-FITC, CD14-PE, CD3-FITC, CD19-PE, CD4-FITC, CD8-PE) и IgG1-FITC, IgG2a-PE (Becton Dickinson, США). Для каждого анализа было подсчитано 50 000 событий.

Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны 3 гена (MX1, RSAD2, EPSTI1). Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А»

(ИнтерЛабСервис, Москва). Обратную транскриптазную (ОТ) реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, США) MX1 (Hs00895608\_m1), RSAD2 (Hs00369813\_m1), EPSTI1 (Hs01566789\_m1);  $\beta$ -актин использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН score был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. Экспрессия генов была измерена у 76 пациентов.

Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25–75-й процентиля]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Экспрессия ИФН-стимулированных генов и ИФН score у пациентов с СКВ была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами: MX1 – 8,77 (2,6–15,57); RSAD – 24,2 (5,29–46,9); EPSTI – 14,4 (5,76–29,29); ИФН score – 17,4 (3,9–37,44); у доноров – 1,25 (0,79–1,65), 1,01 (0,69–1,73), 1,08 (0,74–2,11) и 1,13 (0,88–1,55) соответственно ( $p < 0,05$ ). ИФН-«автограф» присутствовал у 55 (72,4%) пациентов и отсутствовал у 21 (27,6%) больных.

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ИФН-«автографа». В данных группах были проанализированы основные клинико-лабораторные показатели (табл. 3).

**Таблица 3.** Показатели активности заболевания в группах пациентов в зависимости от наличия интерферонового «автографа»

Показатели	Наличие ИФН-«автографа» (n=55)	Отсутствие ИФН-«автографа» (n=21)
Возраст установления диагноза, годы	25,0 (18,0–34,0)	29,0 (22,0–39,0)
Длительность заболевания, мес.	24,0 (2,0–120,0)	48,0 (2,0–144,0)
SLEDAI-2K, баллы	7,0 (4,0–15,0)	8,0 (4,0–14,0)
SDI, баллы	0 (0–1)	1,0 (0–3,0)
Титр АНФ $\geq 1/1280$ , n (%)	46 (83,6)	11 (52,4)*
Анти-дсДНК МЕ/мл	60,0 (25,7–160)	37,3 (14,9–100,0)*
Анти-Sm, Ед/мл	2,25 (1,1–13,2)	0,7 (0,1–1,7)*
Позитивных, n (%)	8 (14,5)	0*
С3, г/л	0,75 (0,52–0,92)	0,85 (0,59–1,01)
С4, г/л	0,1 (0,06–0,154)	0,1 (0,079–0,2)
Лейкоциты, $\times 10^9$	4,2 (3,2–5,6)	6,6 (4,2–8,8)*
Уровень лейкоцитов $< 4,0 \times 10^9$ , n (%)	23 (41,8)	4 (19)*
Наличие эритемы на лице, n (%)	27 (49)	4 (19)*

**Примечание:** ИФН – интерферон; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); SDI – индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index); АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; \* –  $p < 0,05$  между группами

Как видно из таблицы, пациенты с наличием ИФН-«автографа» имели более высокую иммунологическую активность – более высокие значения анти-дсДНК, выше процент позитивности по анти-Sm, более низкий уровень лейкоцитов в крови, а также у них чаще выявлялась эритема на лице. В группе с наличием ИФН-«автографа» пациенты имели более высокий титр АНФ.

При анализе субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечалась более высокие процентные концентрации (ПК) и абс. общего числа CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> В-клеток памяти (22,9 [12,1; 26,9]; 0,03 [0,01; 0,03] и 2,2 [1,1; 3,0]; 0,004 [0,001; 0,007] соответственно); ПК непереклоченных CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>-клеток (15,8 [7,1; 20,7] и 8,4 [3,7; 11,1] соответственно); ПК и абс. CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>-плазматических клеток (72,4 [67,3; 82,5]; 0,1 [0,04; 0,2] и 0,08 [0,05; 0,1]; 0,0001 [0,0; 0,004] соответственно); ПК и абс. плазмобластов (3,4 [0,9; 4,6]; 0,003 [0,001; 0,004] и 0,2 [0,1; 0,2]; 0,0003 [0,0001; 0,0004]); ПК и абс. CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>-транзиторных клеток (16,2 [6,0; 19,7]; 0,03 [0,01; 0,03] и 0,08 [0,0; 0,1]; 0,0001 [0,0; 0,0003] соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях)

В результате анализа взаимосвязи субпопуляций В-лимфоцитов с клинико-иммунологическими фенотипами СКВ было установлено, что в группе больных с нефритом был выявлен более высокий уровень переключенных клеток памяти (15,4 (7,9–25,8), 0,02 (0,007–0,04) и 11,9 (5,9–17,9) и 0,01 (0,005–0,02) соответственно;  $p = 0,05$ ); среди пациентов с поражением нервной системы (за весь период наблюдения) был выявлен более высокий уровень В-клеток памяти (0,036 (0,01–0,08) и 0,017 (0,009–0,033) соответственно) и переключенных В-клеток памяти (0,03 (0,009–0,06) и 0,01 (0,005–0,02) соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях).

Учитывая существенную гетерогенность иммунологических нарушений, лежащих в основе развития СКВ, можно предположить наличие нескольких иммунофенотипов заболевания. Мы проанализировали уровни различных субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с зависимости от наличия или отсутствия ИФН-«автографа» (табл. 4).

Среди пациентов с наличием ИФН-«автографа» отмечался более низкий уровень общей популяции В-лимфоцитов, В-клеток памяти, переключенных и непереклоченных В-клеток памяти, транзиторных В-лимфоцитов, а также более высокий уровень плазмобластов и относительное содержание плазматических клеток.

### Обсуждение

Результаты работы позволяют говорить о наличии двух иммунологических «паттернов» СКВ – с преимущественной активацией ИФН I типа и с преимущественной активацией В-клеточного звена иммунной системы. Иммунологический паттерн с активацией ИФН I типа ассоциировался с более высокой иммунологической активностью (более высоким титром АНФ, анти-Sm), преимущественным поражением кожи (эритема на лице) и лейкопенией, а преимущественная активация В-клеточного звена – с поражением почек, нервной системы. Сходные данные были получены R. Vanchegeau и соавт. [23] при анализе транскриптомы периферической крови у 158 пациентов с СКВ. В результате работы авторы предложили стратифицировать пациентов с СКВ на три иммунологических фенотипа: ИФН-зависимый; с активацией миелоидных клеток/нейтрофилов; с повышенным содержанием плазмобластов. По данным авторов, с активностью заболевания в большей степени ассоциировалась экспрессия генов плазмобластов; модули ИФН, плазмобластов и В-клеток ассоциировались

**Таблица 4.** Субпопуляции В-лимфоцитов в зависимости от наличия интерферонового «автографа»

Показатели	Наличие ИФН-«автографа» (n=55)		Отсутствие ИФН-«автографа» (n=21)	
	ПК	абс.	ПК	абс.
CD19 <sup>+</sup> В-лимфоциты	8,895 (4,11–12,84)	0,078 (0,052–0,167)	11,65 (5,99–18,0) $p=0,05$	0,179 (0,12–0,31)*
	21,28 (12,2–29,8)	0,017 (0,009–0,034)	24,78 (13,2–34,8)	0,037 (0,03–0,13)*
В-клетки памяти CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	13,945 (6,135–23,58)	0,009 (0,004–0,023)	15,63 (9,58–29,4)	0,034 (0,007–0,07)*
	12,205 (6,705–20,1)	0,01 (0,005–0,024)	14,99 (9,74–29,0)	0,03 (0,015–0,06)*
Непереклоченные В-клетки памяти CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup>	78,085 (71,58–86)	0,07 (0,034–0,139)	73,72 (62,4–79,4) $p=0,06$	0,142 (0,07–0,24)*
	57,705 (44,68–70,1)	0,0425 (0,02–0,094)	56,19 (39,9–65,2)	0,086 (0,03–0,21)
Переключенные В-клетки памяти CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup>	2,855 (0,93–4,99)	0,002 (0,001–0,004)	1,03 (0,28–3,0)*	0,001 (0,001–0,005)
	9,85 (5,135–15,46)	0,009 (0,004–0,017)	10,72 (6,83–30,0)	0,021 (0,008–0,05)*
Плазматические клетки CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup>	9,96 (5,88–14,5)	0,0075 (0,004–0,017)	7,52 (4,61–10,76)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$
	45,2 (38,03–52,2)	0,66 (0,31–0,82)	44,16 (30,9–51,4)	0,83 (0,66–1,01)
Наивные клетки CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup>	9,85 (5,135–15,46)	0,009 (0,004–0,017)	10,72 (6,83–30,0)	0,021 (0,008–0,05)*
	2,855 (0,93–4,99)	0,002 (0,001–0,004)	1,03 (0,28–3,0)*	0,001 (0,001–0,005)
Плазмобласты CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> CD20 <sup>-</sup>	9,85 (5,135–15,46)	0,009 (0,004–0,017)	10,72 (6,83–30,0)	0,021 (0,008–0,05)*
	9,96 (5,88–14,5)	0,0075 (0,004–0,017)	7,52 (4,61–10,76)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$
Транзиторные клетки CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD10 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup>	45,2 (38,03–52,2)	0,66 (0,31–0,82)	44,16 (30,9–51,4)	0,83 (0,66–1,01)
	9,96 (5,88–14,5)	0,0075 (0,004–0,017)	7,52 (4,61–10,76)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$
Двойные негативные CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup>	45,2 (38,03–52,2)	0,66 (0,31–0,82)	44,16 (30,9–51,4)	0,83 (0,66–1,01)
	9,96 (5,88–14,5)	0,0075 (0,004–0,017)	7,52 (4,61–10,76)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$
CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	45,2 (38,03–52,2)	0,66 (0,31–0,82)	44,16 (30,9–51,4)	0,83 (0,66–1,01)
	9,96 (5,88–14,5)	0,0075 (0,004–0,017)	7,52 (4,61–10,76)	0,013 (0,007–0,025), $p=0,05$

**Примечание:** ИФН – интерферон; ПК – процентная концентрация; \* –  $p < 0,05$  между группами

с прогрессированием заболевания, а модуль нейтрофилов – с развитием поражения почек. J.M. Guthridge и соавт. [24] проанализировали широкий спектр протеомных и транскриптомных биомаркеров в группе из 198 пациентов с СКВ с участием машинного обучения. Авторам удалось выявить семь иммунологических субтипов заболевания: для трех кластеров была характерна экспрессия ИФН-стимулированных генов; в трех других преобладали лимфоидные и моноцитарные модули; для одного же субтипа была характерна минимальная активация интерферона, клеток лимфоидного, моноцитарного и нейтрофильного ряда. Клинические проявления заболевания были сходны для всех субтипов. Результаты данной работы свидетельствуют о том, что изучение молекулярных профилей может позволить выделить отдельные подгруппы пациентов при сходной клинической симптоматике.

Гиперэкспрессия ИСГ в мононуклеарных клетках периферической крови, по данным различных авторов, отмечается у 60–80% больных СКВ [25, 26]; при этом сывороточная активность ИФН- $\alpha$  у 40–50% больных не отличается от нормальных значений [25], что позволяет говорить о важной патогенетической роли ИФН I типа не для всех больных СКВ и подтверждает существенную гетерогенность иммунологических нарушений. Высокий уровень циркулирующего ИФН типа I статистически значимо коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и антител к рибонуклеопротеину [27]. Уровни данных аутоантител, как правило, существенно не меняются на протяжении заболевания, что может свидетельствовать о стабильном уровне ИФН типа I у данного подмножества пациентов. В нашей работе иммунологический фенотип с активацией ИФН I типа ассоциировался с более высоким титром АНФ, анти-Sm. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [9]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН типа I имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались выраженные гематологические нарушения [9], что совпадает с полученными нами данными. Преимущественное поражение кожи у пациентов с наличием ИФН-«автографа», вероятно, связано с эпидермальным производством ИФН I типа, что сопровождается воспалением и фоточувствительностью.

Изучение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов также позволяет стратифицировать пациентов на ряд иммунологических фенотипов и персонализировать подходы к терапии [28]. S. Kubo и соавт. [3] при анализе 143 больных СКВ удалось выявить три иммунофенотипа больных: 1-я группа – Т-клеточно-независимая, для ее пациентов не типично повышение числа Т-фолликулярных хелперов (fh) и Т-регуляторных клеток (Treg); 2-я группа – с доминированием числа Tfh, для которой характерен высокий процент Tfh и активированных клеток Tfh, а также в этой группе отмечались самый значимый процент плазмобластов, переключенных клеток памяти и самое низкое содержание наивных В-лимфоцитов; 3-я группа – с доминированием числа Treg, с высоким содержанием Th17, Treg и самым низким содержанием плазмобластов. Следует отметить, что клинические проявления заболевания и уровень аутоантител статистически значимо не отличались между этими тремя иммунологическими субтипами, однако можно предположить, что эффективность терапии будет различаться, и наиболее оправданным применением анти-В-клеточной терапии представляется именно во второй группе.

Большинство авторов указывают на снижение содержания переключенных клеток памяти у пациентов с СКВ

и повышение уровня переключенных клеток памяти [4, 5, 14, 29]. Уровень непереключенных клеток памяти в меньшей степени коррелирует с активностью заболевания, содержанием аутоантител; их уровень, как правило, не изменяется в зависимости от стадии заболевания [5]. Содержание переключенных клеток памяти, напротив, значительно повышено у пациентов с СКВ, для них характерны гиперэкспрессия CXCR3 и более низкая экспрессия CXCR5 по сравнению со здоровыми донорами, что может объяснить их меньшую чувствительность к терапии [30]. В нашей группе пациентов с СКВ были выявлены более высокие ПК и абсолютный уровень В-клеток памяти, абсолютный уровень переключенных В-клеток памяти, ПК непереключенных клеток памяти, ПК и абсолютный уровень плазматических клеток, плазмобластов и транзиторных В-лимфоцитов.

Важное значение в патогенезе СКВ и развитии органических поражений уделяется двойным негативным В-лимфоцитам. Их уровень, как правило, повышен при СКВ, коррелирует с поражением почек, активностью заболевания и наличием аутоантител [12, 14].

Более высокий уровень переключенных клеток памяти у пациентов с СКВ ассоциировался с развитием нефрита и поражением нервной системы. Сходные с нами данные были получены L. Zhu и соавт. [31] при анализе субпопуляций В-лимфоцитов у 130 пациентов с СКВ. В группе больных нефритом авторы выявили более высокий уровень общей популяции В-лимфоцитов, переключенных клеток памяти и двойных негативных В-лимфоцитов.

При оценке взаимосвязи между наличием ИФН-«автографа» и уровнем В-лимфоцитов среди пациентов с ИФН-«автографом» был выявлен более низкий абсолютный уровень В-лимфоцитов, общей популяции клеток памяти, переключенных и непереключенных клеток памяти, а также более высокая ПК плазмобластов и тенденция к повышению ПК плазматических клеток. Подобными различиями, видимо, можно объяснить более высокую иммунологическую активность у пациентов с наличием ИФН-«автографа» и меньшую частоту поражения почек при этом иммунологическом субтипе заболевания.

Таким образом, исследования последних лет, посвященные иммунофенотипированию СКВ, позволили выявить широкое разнообразие иммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания. Анализ собственных результатов и данных литературы свидетельствует о существовании молекулярных «паттернов» патогенеза заболевания – «провоспалительный», «лимфоидный» и «интерфероновый», которые необходимо учитывать для выбора эффективного «таргетного» препарата.

*Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».*

#### **Прозрачность исследования**

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
3. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Sakata K, Nakano K, et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2029-2037. doi: 10.1002/art.40180
4. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755-765. doi: 10.1038/ni.3175
5. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):850-856. doi: 10.1177/0961203316643172
6. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S, Yoshikawa M, Nakayamada S. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2018;186:21-25. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.010
7. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, Caskey M, Matos I, Kluger C, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4+ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009;206(7):1589-602. doi: 10.1084/jem.20090247
8. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, et al. Cutting edge: Enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006;176(4):2074-2078. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-2615. doi: 10.1073/pnas.0337679100
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
11. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Меснянкина АА, Александрова ЕН, Панафидина ТА, Соловьев СК. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у больных активной системной красной волчанкой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62:418-422. [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Mesnyankina AA, Alexandrova EN, Panafidina TA, Soloviev SK. The characteristic of sub-populations of B-lymphocytes of peripheral blood in patients with systemic lupus erythematosus. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(7):418-422 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-418-422
12. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Меснянкина АА, Панафидина ТА, Соловьев СК, Александрова ЕН, и др. Корреляция высокого уровня двойных негативных В-лимфоцитов периферической крови с активностью системной красной волчанки. *Медицинский алфавит*. 2016;19:27-28. [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Mesnyankina AA, Panafidina TA, Soloviev SK, Alexandrova EN, et al. Association of increased frequencies of peripheral blood double-negative (IgD-CD27-) B-cell subset with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Medical Alphabet*. 2016;19:27-28 (In Russ.)].
13. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Супоницкая ЕВ, Елонаков АВ, и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):252-260. [Mesnyankina AA, Soloviev SK, Alexandrova EN, Aleksankin AP, Suponitskaya EV, Elonakov AV, et al. The time course of changes in B lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with biological agents. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):252-260 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-252-260
14. Rodriguez-Bayona B, Ramos-Amaya A, Pérez-Venegas JJ, Rodríguez C, Brieva JA. Decreased frequency and activated phenotype of blood CD27 IgD IgM B lymphocytes is a permanent abnormality in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):108. doi: 10.1186/ar3042
15. Ma K, Li J, Wang X, Lin X, Du W. TLR4+CXCR4+ plasma cells drive nephritis development in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1498-1506. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213615
16. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K. HLA-DR<sup>high</sup>/CD27<sup>high</sup> plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):305-308. doi: 10.1136/ard.2008.096495
17. Toro-Domínguez D, Martorell-Marugán J, Goldman D, Petri M, Carmona-Sáez P, Alarcón-Riquelme ME. Stratification of systemic lupus erythematosus patients into three groups of disease activity progression according to longitudinal gene expression. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2025-2035. doi: 10.1002/art.40653
18. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
20. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
21. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
22. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
23. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell*. 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
24. Guthridge JM, Wagner CA, James JA. The promise of precision medicine in rheumatology. *Nat Med*. 2022;28(7):1363-1371. doi: 10.1038/s41591-022-01880-6
25. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-428. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
26. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
27. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon- $\alpha$  activity, autoantibodies, and clinical features

- in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
28. Nakayamada S, Tanaka Y. Immune phenotype as a biomarker for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2023;13(6):960. doi: 10.3390/biom13060960
29. Kosalka J, Jakiela B, Musial J. Changes of memory B- and T-cell subsets in lupus nephritis patients. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016;54(1):32-41. doi: 10.5603/FHC.a2016.0005
30. Nakayamada S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):208-218. doi: 10.1111/1756-185X.12534.18
31. Zhu L, Yin Z, Ju B, Zhang J, Wang Y, Lv X, et al. Altered frequencies of memory B cells in new-onset systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):205-212. doi: 10.1007/s10067-017-3877-1

**Авдеева А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

**Алексанкин А.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

**Четина Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

**Горбунова Ю.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

**Попкова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

**Маркова Г.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

**Панафидина Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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