

# Проблемы аутоиммунитета в ревматологии

Е.А. Насонов<sup>✉</sup>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Аутоиммунитет и аутовоспаления, взаимопотенцирующие патологические процессы, их развитие рассматривают в рамках «иммуно-воспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа. Аутоиммунитет – ведущий механизм патогенеза большой группы хронических воспалительных заболеваний человека, определяющихся как аутоиммунные болезни, частота которых в популяции превышает 10%. Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний в рамках концепции «персонифицированной» (personalized) медицины. Изучение механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, расшифровка природы молекулярной таксономии, разработка подходов к профилактике и персонифицированной терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний относятся к числу приоритетных направлений медицины XX в.

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

**Для цитирования:** Насонов Е.А. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. Терапевтический архив. 2023;95(12):1056–1063. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202501

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Autoimmunity in rheumatology: A review

Evgeny L. Nasonov<sup>✉</sup>

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Autoimmunity and autoinflammation, co-potentiating pathological processes, are considered within the "immune-inflammatory" continuum (continuity with a variety of elements), reflecting the close relationship between the innate and acquired immune responses. Autoimmunity is the leading pathogenetic mechanism for a specific type of human chronic inflammatory disorders – autoimmune diseases, affecting more than 10% of people in the general population. Advances in molecular biology, pharmacogenetics, and bioinformatics provided the background for individualizing therapy for systemic autoimmune rheumatic diseases within personalized medicine. Studying the immunopathogenesis mechanisms, improving diagnostics, interpreting the molecular taxonomy, and developing approaches to the prevention and personalized therapy of systemic autoimmune rheumatic diseases are the priority issues of modern medicine.

**Keywords:** autoimmunity, systemic autoimmune rheumatic diseases, autoinflammation, autoantibodies, genetically engineered biological agents

**For citation:** Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1056–1063.

DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202501

Воспаление относится к числу фундаментальных защитных механизмов организма млекопитающих, направленных на поддержание гомеостаза, функциональной и структурной целостности органов и тканей [1]. Однако длительное воздействие потенциально вредных факторов (инфекция, ксенобиотики, стрессорные воздействия, нарушение питания, дисбиоз и др.) может индуцировать неконтролируемую активацию клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, приводя к хронизации воспаления, составляющего патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как «воспалительные» заболевания (inflammatory disease) или иммуно-(опосредованные) воспалительные (immune-mediated inflammatory disease) заболевания [2, 3]. Недавние исследования в области палеогеномики свидетельствуют о том, что начиная с периода постнеолита наблюдается

«положительная» естественная селекция мутаций генов врожденного иммунитета (*TYK2*, *LBP*, *TLR*, *IL23R*) в направлении резистентности к инфекции, но нарастанию «чувствительности» к развитию воспалительных заболеваний [4]. В 2022 г. шведский биолог Сванте Пэабо, которого считают отцом палеогенетики, стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают 2 фундаментальных патологических процесса: аутоиммунитет и аутовоспаление [2, 3]. Аутоиммунитет – патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаления – не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [3, 5]. У истоков концепции аутоиммунитета и аутовоспаления стоят лауреаты Нобелевской премии Пауль Эрлих (антитела, концепция «страха самоотравления»), Илья Мечников (роль макрофагов в развитии воспаления), удостоенные Нобелевской премии в 1908 г., и Фрэнк Макфарлейн Бернет (клонально-селекционная теория иммунитета, иммунологическая толерантность) – в 1960 г.

Одной из фундаментальных характеристик иммунной системы является состояние иммунной (иммунологической) толерантности (*immune tolerance*), контролирующей реактивность Т- и В-клеток против аутоантигенов [6]. Развитие аутоиммунной патологии, связанное с нарушением иммунологической толерантности, определяется комплексным сочетанием генетически детерминированных, эпигенетических и иммунометаболических дефектов и, как следствие, «дисбалансом» регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные («триггерные») факторы внешней среды [5, 7–9].

Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [8]. Согласно общепринятой классификации в рамках континуума аутоиммунной и аутовоспалительной патологии выделяют следующие основные группы заболеваний и синдромов [2, 3]: моногенные аутовоспалительные заболевания; полигенные аутовоспалительные заболевания; полигенные иммуновоспалительные заболевания со «смешанным паттерном» (*mixed pattern*); полигенные аутоиммунные заболевания (органонеспецифические и органоспецифические); моногенные аутоиммунные заболевания. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), а органоспецифических аутоиммунных заболеваний – сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит и др. Привлекают внимание заболевания со «смешанным паттерном», имеющие черты как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии. К ним, в частности, можно отнести так называемые *major histocompatibility complex, class I* (главный комплекс гистосовместимости, класс I), ассоциирующиеся с носительством HLA класса I и активацией оси интерлейкина (ИЛ)-17/ИЛ-23 (псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, увеит) [10]. Поскольку гиперпродукция патогенетически значимых аутоантител нередко выявляется при аутовоспалительных болезнях (или «серонегативных» субтипах САРЗ), а черты аутовоспалительной патологии (полиморфизм генов врожденного иммунитета, активация инфламмосом и др.) присутствуют при различных САРЗ, спектр заболеваний со «смешанным паттерном» («аутоиммунно-аутовоспалительная» патология) неуклонно расширяется [11, 12].

Аутоиммунные заболевания представляют собой фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические состояния (синдромы), для которых характерны развитие как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразие вариантов течения, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [13, 14]. Важное направление в изучении аутоиммунных заболеваний связано с разработкой концепции стадийности аутоиммунного патологического процесса, в рамках которого выделяют несколько фаз: генетическая предрасположенность, «доброкачественный» (латентный) аутоиммунитет, преклинический аутоиммунитет (*pre-clinical autoimmunity*), аутоиммунные заболевания, постклинический аутоиммунитет [15, 16]. Клинической манифестации аутоиммунных заболеваний предшествует бессимптомный период, проявляющийся развитием субклинического (*low grade*) воспаления, спектра специфических («аутоиммунных») и неспецифических клинико-лабораторных нарушений, в первую очередь гиперпродукции аутоантител. В некоторых случаях дополнительно выделяют состояние, определяемое как «неполное» аутоиммунное заболевание, при котором набор клинических проявлений недостаточен для постановки диагноза «достоверного» аутоиммунного заболевания, соответствующего классификационным критериям [17]. Изучение стадийности аутоиммунитета представляет особый интерес, связанный с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к аутоантигенам. Одной из характерных черт аутоиммунной патологии является «полиаутоиммунитет» (*polyautoimmunity*), суть которого заключается в склонности к развитию нескольких аутоиммунных заболеваний – так называемый очевидный (*overt*) полиаутоиммунитет или гиперпродукция аутоантител с различной специфичностью в отсутствие клинических проявлений – латентный (*latent*) полиаутоиммунитет у одного больного [18].

В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [19]. По данным широкомасштабного эпидемиологического исследования ( $n=22\ 009\ 375$ ), общая частота 19 наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний в популяции составила 10,2% (13,1% – у женщин и 7,4% – у мужчин), у 1/3 пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [20]. Наряду с высокой распространенностью социальная значимость аутоиммунных заболеваний определяется неблагоприятным жизненным прогнозом, связанным с быстрым необратимым нарушением функции жизненно важных органов и развитием коморбидной патологии. Аутоиммунные заболевания – ведущая причина преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет. В целом затраты на лечение пациентов с аутоиммунной патологией сопоставимы со стоимостью онкологических и кардиоваскулярных заболеваний.

При аутоиммунных заболеваниях идентифицировано более 100 генетических локусов, ассоциирующихся в большей степени с развитием аутоиммунной патологии в целом, чем с конкретным аутоиммунным заболеванием [21]. Центральную роль в реализации генетической предрасположенности к аутоиммунитету играет система HLA, участвующая в презентации аутоантигенов Т-клеткам антиген-презентирующими клетками (АПК). Полагают, что «чувствительность» к аутоиммунитету соответствует «мультигенной» модели, в рамках которой взаимодействие нескольких генетических компонентов оказывает глобальное влияние на презентацию

аутоантигенов, активацию приобретенного и врожденного иммунитета, синтез и сигнализацию медиаторов воспаления. Мутации одного гена также могут ассоциироваться с развитием САРЗ. Например, дефицит С1q и С4А компонентов комплемента связан с развитием СКВ. Изучается значение генов, кодирующих ферменты (ДНКаза), участвующих в деградации нуклеиновых кислот (НК), дефекты которых способствуют накоплению ДНК и РНК и последующему взаимодействию с цитоплазматическими «сенсорами» НК, индуцирующих синтез антинуклеарных (ядерных) аутоантител. Мутации генов интерферона (ИФН) 1-го типа ассоциируются с развитием моногенной интерферопатии 1-го типа, спектр клинических проявлений при которой напоминает СКВ. Дополнительную роль могут играть эпигенетические нарушения (метилирование ДНК, модификация гистона) и микроРНК, модифицирующие экспрессию генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунитета.

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развивается у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета [22]. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунный ответ. Кроме того, поскольку у мужчин в клетках содержится одна X-хромосома, а у женщин – две X-хромосомы, полагают, что неполная инактивация второй X-хромосомы у женщин может способствовать удвоению копий генов, участвующих в развитии аутоиммунитета.

Этиологическая (или «триггерная») роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунитета реализуется за счет нескольких механизмов, включающих как специфический, так и неспецифический компонент [23]: «молекулярная» мимикрия, случай (bystander) активация, расширение (spreading) эпитопа. Механизм «молекулярной мимикрии» связан со структурным сходством аутоантигенов и иммуногенных вирусных и бактериальных пептидов, что создает предпосылки для повреждения собственных тканей в процессе защитного антиинфекционного иммунного ответа. Другой механизм заключается в неспецифической («суперантиген») стимуляции иммунной системы. Курение является одним из важных факторов развития аутоиммунных заболеваний, в первую очередь РА. У носителей определенных аллелей HLA-DR (так называемый shared epitope) курение существенно увеличивает риск развития РА. Полагают, что курение, индуцируя цитруллинирование белков в легких, стимулирует синтез антител к цитруллинированным белкам. Обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxivitamin D<sub>3</sub>) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(OH)D<sub>3</sub> ассоциируется с риском развития САРЗ. Согласно материалам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования VITAL (n=25 871) прием витамина D (2000 МЕ/сут) и в меньшей степени – омега-3-жирных кислот (1000 мг/сут) в течение 5 лет приводил к снижению частоты аутоиммунных заболеваний на 22% в общей популяции пациентов – мужчин и женщин старше 65 лет [24].

Большое значение придают патологии микробиоты (все микроорганизмы, присутствующие в человеческом теле), которая представляет собой важный источник аутоантигенов. Нарушение состава микробиоты способствует развитию дефектов гомеостатических функций иммунной системы, в том числе в направлении аутореактивности, а кишечные бактерии могут транслоцироваться в кровяное русло, локализоваться в тканях и формировать «гнездо» микроорганизмов, индуцирующих синтез аутоантител [25].

Система комплемента – центральный компонент врожденного иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при САРЗ. Мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающие их цитотоксические эффекты, или приобретение функции (gain of function mutation), вызывающей резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием генерализованного микрогробоза, в частности при катастрофическом АФС [26].

Нарушения В-клеточного иммунитета, проявляющиеся гиперпродукцией аутоантител, играют центральную роль в патогенезе САРЗ. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом [27]. Привлекает внимание роль так называемых ассоциированных с возрастом В-клеток (Age-associated B cells), накапливающихся в кровяном русле и в тканях у пациентов с САРЗ, и дефекты В-регуляторных клеток, участвующих в поддержании периферической иммунологической толерантности. Характерным для аутоиммунной патологии нарушением В-клеточного иммунитета является активация экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа, ассоциирующегося с тяжелым течением СКВ [28]. В контексте участия В-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии привлекает внимание семейство В-клеточных цитокинов, в первую очередь BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), являющееся важным медиатором «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток и мишенью для «антицитокиновой» терапии СКВ [29].

Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране АПК (дендритные клетки, В-клетки и макрофаги) совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций CD4+ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [30]. Оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между дополнительными костимуляторными и коингибиторными сигналами – «иммунные контрольные точки» (immune checkpoints – ИКТ), опосредованными мембранными молекулами, экспрессирующимися на Т-клетках и АПК. Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм аутоиммунной патологии и нарушения противоопухолевого иммунитета и может развиваться на фоне лечения пациентов со злокачественными новообразованиями моноклональными антителами (mAT) к «негативным» регуляторам ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L). Важное значение имеют Т<sub>H</sub>17 (фолликулярные Т-хелперные клетки), дисрегуляция гомеостаза которых ассоциируется с развитием аутоиммунитета и гиперпродукцией аутоантител.

Нейтрофилы – гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, которые формируют 1-ю линию защиты организма от патогенов за счет выработки активных форм кислорода, фагоцитоза и разрушения микробов и погибших клеток. Нейтрофилы, секретировав цитокины и хемокины, участвуют в рекрутировании и активации клеток иммунной системы, формируют специализированные структуры, получившие название Neutrophil extracellular

traps (NETs) – внеклеточные нейтрофильные ловушки, которые позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток «хозяина» [31, 32]. Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и пептиды нейтрофильных гранул и др. Процесс образования NETs, получивший название нетоз (NETosis), индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-18), связанными с активацией инфламмасом, и рассматривается как важный механизм тромбовоспаления. При САРЗ NETs, с одной стороны, являются источником ядерных аутоантигенов, а с другой – индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител.

Патогенетические механизмы САРЗ тесно связаны с нарушениями регуляции синтеза ИФН 1-го типа (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ), который имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органических повреждений, связанной с гиперактивацией иммунной системы [33]. При СКВ и некоторых других САРЗ (так называемые ИФН 1-го типа опосредованные аутоиммунные заболевания) имеет место пролонгированная гиперпродукция ИФН 1-го типа, связанная с нарушением клиренса НК, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящая к образованию «интерфероногенных» иммунных клеток. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием мАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН 1-го типа, в первую очередь анифролумаба [34].

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – «визитная карточка» аутоиммунной патологии [35], однако аутоантитела нередко присутствуют в сыворотках здоровых людей при инфекциях, злокачественных новообразованиях, кардиоваскулярной патологии (атеросклеротическое поражение сосудов, миокардит), неврологических и нейродегенеративных заболеваниях, ожирении и других болезнях, связанных с нарушением метаболизма, широком круге хронических болевых синдромов (фибромиалгия и синдром хронической усталости), синдроме Дауна, саркопении, врожденных ошибках иммунитета (inborn errors of immunity), ранее определявшихся как первичные иммунодефициты. Аутоантитела разделяются на 2 основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола; потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей [36]. Полагают, что «естественные» аутоантитела, связываясь с различными компонентами микроорганизмов, функционируют как 1-я линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела к цитокинам, синтез которых может, с одной стороны, приводить к снижению тяжести аутоиммунного заболевания, но с другой – ассоциироваться с увеличением риска инфекционных осложнений, имитируя первичные иммунодефициты.

Клиническое и патогенетическое значение аутоантител определяется их следующими основными характеристиками:

- Аутоантитела – основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, входит в число классификационных критериев САРЗ.

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

По эпипотной специфичности аутоантитела разделяются на следующие основные категории: аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК- и ДНК-связывающие белки и др.), аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом). При САРЗ, в первую очередь РА, особый интерес привлекают аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами посттрансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование, модифицирование малондиальдегидом) [37].

В последние годы для определения аутоантител быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающая классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании белковых микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и других [38], использование которых позволяет существенно расширить спектр заболеваний, в развитии которых патогенетическое значение могут иметь аутоиммунные механизмы.

Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов. К наиболее часто встречающимся и прогностически значимым формам коморбидности при САРЗ относятся кардиоваскулярная патология, интерстициальные заболевания легких, остеопоротические переломы, саркопения, нейропсихические расстройства, инфекции и злокачественные новообразования [39]. Важным механизмом развития коморбидной патологии при САРЗ является возрастное воспаление (inflammaging), определяющееся как комплексный процесс ремоделирования иммунной системы, связанный со старением. Особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, которое в свою очередь рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология [40]. Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22 009 375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 – группы контроля),

свидетельствуют о том, что риск сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раза выше, чем у лиц без них (такой же, как и при сахарном диабете 2-го типа), особенно у людей моложе 45 лет, связан с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (возраст, пол, социально-экономический статус, масса тела, артериальная гипертензия), увеличивает потребность в госпитализации и летальность [20]. В целом IR (incidence rate) сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составил 23,2 случая на 1 тыс. пациентов/год, а без аутоиммунных заболеваний – 15 случаев на 1 тыс. пациентов/год. Риск прогрессивно увеличился по мере нарастания числа аутоиммунных заболеваний: отношение рисков (ОР) 1,41 при наличии одного аутоиммунного заболевания, ОР 2,63 – при наличии двух и ОР 3,79 – при наличии 2 и более аутоиммунных заболеваний. У лиц молодого возраста (<45 лет) ОР 2,33 сердечно-сосудистых заболеваний оказался выше, чем у лиц среднего возраста (55–64 года) – ОР 1,76 – и пожилого возраста (>75 лет) – ОР 1,30. Примечательно, что сердечно-сосудистый риск ассоциировался не только с сердечно-сосудистыми осложнениями атеросклероза, но и сердечно-сосудистой патологией в целом.

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанная с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в том числе к роли аутоиммунитета и аутовоспаления [41, 42]. Обсуждается существование общих патогенетических механизмов тромбовоспаления при COVID-19 (COVID-19-ассоциированная коагулопатия) и САРЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [43]. Это позволило предположить «триггерную» роль вируса SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии при COVID-19 [44]. Эта концепция получила определенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях. При анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отмечено увеличение риска развития РА (ОР 2,98), СКВ (ОР 2,99), васкулитов (ОР 1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (ОР 1,78) и сахарного диабета 1-го типа (ОР 2,68) [45]. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр (более 50 типов) органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [5].

Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований [46, 47]. Для лечения САРЗ в начале XX в. специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов – мАТ и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 17, 23) и ИФН- $\alpha$ , патологическую активацию В-клеток, стимуляцию Т-клеток, а в последние годы – группа синтетических «таргетных» препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK (Janus kinase). Следует подчеркнуть, что многие препараты, разрабатываемые для лечения РА (например, ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-1), в последующем репозиционированы для лечения других воспалительных ревматических и

неревматических заболеваний, что позволило получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета, аутовоспаления и регуляции иммунной системы в целом. Наряду с созданием новых препаратов и поиском новых «мишеней» большое внимание уделяется разработке стратегии лечения САРЗ в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Treat To Target), направленной на достижение ремиссии.

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток (ПК), представляет особый интерес [48]. К ним относятся мАТ к CD20: ритуксимаб (РТМ) и другие; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; мАТ к ПК и др. РТМ зарегистрирован для лечения РА и АНЦА-ассоциированных васкулитов и с успехом применяется в клинической практике (off-label) при широком спектре САРЗ. Важным достижением фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) явилась разработка препарата белимумаб, представляющего собой человеческие мАТ к ВАФЕ, разработанные для лечения СКВ [29]. Критическим компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные ПК, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии. Селективный подход к элиминации ПК связан с применением мАТ к CD38 (мембранный белок ПК) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих ПК, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ и АФС.

Новое направление лечения аутоиммунных заболеваний связано с использованием Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T)-клеточной терапии [49]. Напомним, что химерный антигенный рецептор состоит из высокоаффинного антиген-связывающего домена мАТ, реагирующего с антигеном-мишенью, и Т-клеточного домена, индуцирующего трансдукционный сигнал, для элиминации клеток-мишеней, не экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов). Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии при тяжелой рефрактерной СКВ.

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН 1-го типа и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK [50]. Демонстрирована эффективность ингибиторов JAK при моногенных интерферопатиях (синдроме Aicardi-Goutieres, ознобленной – chilblain – волчанке) и положительной динамике клинических проявлений у пациентов с СКВ.

Расширяются показания для применения при САРЗ препарата абатацепт, блокирующего стимуляцию Т-клеток, первоначально разработанного для лечения РА [51]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности абатацепта при СКВ, дерматомиозите, системной склеродермии, АНЦА-ассоциированном системном васкулите и особенно первичном синдроме Шегрена.

При развитии тяжелого тромбовоспаления, связанного с активацией системы комплемента, все шире используют

ся гуманизированные мАТ иммуноглобулин G2/4k антитела экулизумаб, блокирующие C5a компонент комплемента и образование мембрано-атакующего комплекса [52], а также препарат авасоран (авасоран), представляющий собой пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов, который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах.

Аутоиммунные заболевания представляют собой одну из центральных проблем биологии и медицины XX в., а аутоиммунитет является одним из важнейших механизмов широкого спектра хронических воспалительных заболеваний человека и характеризуется универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и механизмами патогенеза, затрагивающими активацию как приобретенного, так и врожденного иммунитета. В рамках таксономии иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний особое место занимает COVID-19, гипервоспаление при котором является ярким примером тяжелых последствий при сочетанном развитии аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов. Достижения молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии САРЗ в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины [53–56]. Расшифровка механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике, поиск новых «мишеней» терапии аутоиммунных заболеваний человека на основе технологий искусственного интеллекта относятся к числу

приоритетных направлений биологии и медицины XX в. Учитывая данные о высокой частоте коморбидных заболеваний, нередко определяющей прогноз у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение кардиоваскулярной патологии и интерстициальных заболеваний легких должны стать интегральным компонентом ведения пациентов с САРЗ и разработки программ скрининга для проведения превентивной терапии.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

**Disclosure of interest.** The authors declare that he has no competing interests. The author confirms receiving fees for scientific and pedagogical consulting (educational services, scientific articles, expert boards, research participation, etc.).

#### Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 АПК – антиген-презентирующие клетки  
 АФС – антифосфолипидный синдром  
 ИКТ (immune checkpoints) – иммунные контрольные точки  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИФН – интерферон  
 мАТ – моноклональные антитела

НК – нуклеиновые кислоты  
 ОР – отношение рисков  
 ПК – плазматические клетки  
 РА – ревматоидный артрит  
 РТМ – ритуксимаб  
 САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания  
 СКВ – системная красная волчанка

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822–32. DOI:10.1038/s41591-019-0675-0
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585–95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
- Kerner G, Neehus AL, Philippot Q, et al. Genetic adaptation to pathogens and increased risk of inflammatory disorders in post-Neolithic Europe. *Cell Genom.* 2023;3(2):100248. DOI:10.1016/j.xgen.2022.100248
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397–420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397–420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev.* 2011;24(1):5–19. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228–33. DOI:10.1172/JCI78088
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369–95. DOI:10.1111/joim.12395
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;1-16. DOI:10.1038/s41581-023-00720-1
- McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, et al. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731–40. DOI:10.1038/nrrheum.2015.147
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):276–91 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):276–91 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-276-291
- Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(9):103143. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103143
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628–39. DOI:10.1056/NEJMra1909094
- van Wesemael TJ, Huizinga TWJ, Toes REM, an der Woude D. From phenotype to pathophysiology – placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol.* 2022. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- Bieber K, Hundt JE, Yu X, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev.* 2023;22(2):103236. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103236

16. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
17. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-28 [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-28 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-119-128
18. Rojas M, Ramírez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2022;126:102780. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102780
19. 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
20. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and 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):1878-90. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
21. David T, Ling SF, Barton A. Genetics of immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):3-12. DOI:10.1111/cei.13101
22. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628-44. DOI:10.1038/s41584-020-0503-4
23. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. DOI:10.3390/v15030782
24. Hahn J, Cool NR, Alexander EK, et al. Vitamin d and marine 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452/bmj-2021-066452. DOI:10.1136/bmj-2021-066452
25. Shaheen WA, Quraishi MN, Iqbal TH. Gut microbiome and autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(2):161-74. DOI:10.1093/cei/uxac057
26. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-16. DOI:10.1111/jth.15082
27. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(5):303-15. DOI:10.1038/s41584-019-0211-0
28. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-48. DOI:10.1111/imr.12741
29. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-83 [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
30. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-35. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.001
31. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия*. 2020;85:1383-97 [Vorobyeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry*. 2020;85:1383-97 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0320972520100061
32. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-88. DOI:10.1038/s41577-022-00787-0
33. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
34. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
35. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2194-202. DOI:10.1172/JCI78084
36. 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
37. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-51. DOI:10.1007/s12016-021-08890-1
38. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, et al. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102450
39. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-362-365
40. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(4):251-65. DOI:10.1038/s41577-021-00584-1
41. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
42. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. DOI:10.1172/JCI154886
43. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-67 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-353-367
44. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):398-403. DOI:10.1134/S1019331622040062
45. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;56:101783. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101783
46. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
47. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
48. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П., и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*.

- 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-3-40
49. Orvain C, Boulch M, Bouso P, et al. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1954-65. DOI:10.1002/art.41812
50. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. 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. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
51. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-41 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-522-541
52. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
53. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Галушко Е.А., Амيرджанова В.Н. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: from scientific achievements to practical healthcare. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-339-343
54. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases – Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):169-82 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70i2.1310
55. Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):305-14. DOI:10.1080/1744666X.2023.2172404
56. Felten R, Mertz P, Sebbag E, et al. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103612. DOI:10.1016/j.drudis.2023.1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023



OMNIDOCOR.RU