

# Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке

Е.А. Насонов<sup>✉</sup>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов иммуновоспалительных ревматических заболеваний, послужил основой для разработки в начале XXI в. более 20 генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела или рекомбинантные белки, блокирующих активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, а в последние годы – группы синтетических таргетных противовоспалительных препаратов, модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления, в первую очередь это ингибиторы Янус-киназ. В статье будет акцентировано внимание на достижениях фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, рассматривающихся как модели для изучения фундаментальных механизмов иммунопатологии заболеваний человека и разработки новых подходов к противовоспалительной терапии, с акцентом на вклад российской ревматологии и фармакологии в изучение этой проблемы.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы Янус-киназ, CAR-T-клеточная терапия

**Для цитирования:** Насонов Е.А. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. Терапевтический архив. 2025;97(5):401–411. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century

Evgeny L. Nasonov<sup>✉</sup>

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

The progress achieved in deciphering the pathogenetic mechanisms of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) served as the basis for the development at the beginning of the 21st century of more than 20 biological agents, which are monoclonal antibodies or recombinant proteins that block the activity of proinflammatory cytokines and/or pathological activation of immune system cells, and in recent years, a group of synthetic targeted anti-inflammatory drugs that modulate the signaling of cytokines involved in the development of inflammation, primarily Janus kinase inhibitors. The article will focus primarily on the achievements of pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases, considered as models for studying the fundamental mechanisms of immunopathology of human diseases and the development of new approaches to anti-inflammatory therapy, with an emphasis on the contribution of Russian rheumatology and pharmacology to the study of this problem.

**Keywords:** immune-inflammatory rheumatic diseases, genetically engineered biological drugs, Janus kinase inhibitors, CAR T-cell therapy

**For citation:** Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(5):401–411. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

## Введение

В развитии воспаления, рассматриваемого как фундаментальный механизм патогенеза большой группы тяжелых распространенных хронических заболеваний человека, центральное место занимают 2 взаимосвязанных патологических процесса: аутоиммунитет и аутовоспаление [1–3]. Аутоиммунитет обусловлен дефектами иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с активацией приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител, а аутовоспаление рассматривается как патология, в основе которой лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. В рамках иммунологического «континуума» условно выделяют несколько форм аутоиммунных (АИЗ) и аутовоспалительных заболеваний (АВЗ): моногенные АВЗ, комплексные АВЗ, заболевания со «смешанным паттерном» (аутоиммунно-аутовоспалительные), полигенные АИЗ, моногенные АИЗ, объединенных об-

щим термином – «иммуновоспалительные заболевания» (immune-mediated inflammatory disease).

Особенно большой интерес привлекают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – ревматоидный артрит (РА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром, системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена, системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ), идиопатические воспалительные миопатии, анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА). В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности ИВРЗ в популяции [4], в том числе на фоне пандемии COVID-19 [5, 6].

ИВРЗ – гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, различаются по спектру и выраженности клинических и патологических проявлений в пределах каждой нозологической формы, что отражает преобладание аутоиммунных или аутовоспалительных механизмов патогене-

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nasonov@irramn.ru

<sup>✉</sup>Evgeny L. Nasonov. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

**Таблица 1. ГИБП и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения ИВРЗ**

**Table 1. Genetically engineered biological drugs and JAK inhibitors approved for treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases**

Препарат	Основные показания для класса препаратов
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>	
<b>Ингибиторы ФНО-α</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Инфликсимаб: химерное МАТ к ФНО-α</li> <li>Адалimumаб: человеческое МАТ к ФНО-α</li> <li>Голimumаб: человеческое МАТ к ФНО-α</li> <li>Цертолизумаба пэгол: пэгилированный Fab фрагмент МАТ к ФНО-α</li> <li>Этанерцепт: рекомбинантный ФНО-рецептор, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG</li> </ul>	РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит
<b>Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ТЦЗ: гуманизированное МАТ к ИЛ-6 рецептору</li> <li>САР: человеческое МАТ к ИЛ-6-рецептору</li> <li>ОКЗ: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) МАТ к ИЛ-6</li> <li>Левилимаб: человеческое МАТ к ИЛ-6-рецептору</li> </ul>	РА, ЮИА, гигантоклеточный артериит, COVID-19
<b>Ингибиторы ИЛ-17</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Секукинумаб: человеческие МАТ к ИЛ-17А</li> <li>Иксекизумаб: гуманизированные МАТ к ИЛ-17А</li> <li>Нетакимаб: гуманизированные МАТ к ИЛ17А</li> </ul>	Псориаз, ПсА, АС
<b>Ингибиторы ИЛ-23</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гуселькумаб: человеческие МАТ к ИЛ-23 (субъединице p19)</li> </ul>	Псориаз, ПсА
<b>Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Устекинумаб: человеческие МАТ к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23</li> </ul>	Псориаз, ПсА
<b>Блокаторы коstimуляции Т-клеток</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>АБЦ: рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG</li> </ul>	РА, ПсА, ЮИА
<b>Деплеция CD20 В-клеток</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>РТМ: химерные МАТ к CD20 В-клеток</li> <li>Ацеллбия: химерные МАТ к CD20 В-клеток</li> </ul>	РА, СКВ, АНЦА- васкулиты, другие системные аутоиммунные ревматические заболевания, вульгарная пузырчатка, другие ИВЗ (off-label use)
<b>Ингибиторы ИЛ-1</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Анакинра: рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1</li> <li>Канакинумаб: человеческое МАТ к ИЛ-1β</li> </ul>	Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых
<b>Модуляторы функции В-клеток</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>БЛМ: человеческое МАТ к BAFF (BlyS)</li> </ul>	СКВ
<b>Ингибиторы ИФН-1</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>АФМ: человеческое МАТ к ИФН-AR1</li> </ul>	СКВ
<b>Ингибиторы JAK</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тофацитиниб (JAK1/3)</li> <li>Барицитиниб (JAK1/2)</li> <li>Упадацитиниб (JAK1)</li> </ul>	РА, псориаз, ПсА, АС (упадацитиниб), язвенный колит (тофацитиниб), атопический дерматит

за, но имеют общие клинические и патологические характеристики, отражающие наличие общих этиологических (триггерных) факторов, генетических и молекулярно-биологических механизмов патогенеза [7–10]. Клинической манифестации ИВРЗ предшествует «бессимптомный» (латентный) период, проявляющийся развитием субклинического (low grade) воспаления, спектра специфических (аутоиммунных), в первую очередь гиперпродукции аутоантител, и неспецифических (воспалительных) клинико-лабораторных нарушений [11, 12].

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов ИВРЗ, послужил основой для разработки

в начале XXI в. более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (МАТ) или рекомбинантные белки, которые блокируют активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, а в последние годы – группы синтетических таргетных противовоспалительных препаратов, модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления, в первую очередь ингибиторов Янус-киназ (Janus kinase – JAK) [13–17] (**табл. 1**).

Изучение клинических и иммунологических эффектов фармакотерапии ИВРЗ позволило получить новые

сведения о потенциальных патогенетических мишенях, таксономической иерархии цитокинов в рамках фено- и эндотипического многообразия этой патологии и механизмов развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [7, 8, 18, 19].

Концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to target) ведения пациентов с РА и другим ИВРЗ направлена на достижение ремиссии [20] и основана на комбинации ГИБП с метотрексатом, обладающим синергическими механизмами действия с ГИБП и подавляющим их иммуногенность (синтез антилекарственных антител) [21]. При РА активная противовоспалительная терапия в период «предболезни» позволяет замедлить развитие РА [22].

Важное место в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь хронических артритов, занимает фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – прототип плеотропного провоспалительного цитокина [23], с ингибции которого с использованием мАТ к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаба) 25 лет назад началась эра применения ГИБП для лечения ИВРЗ: в начале РА, а затем спондилоартритов (СпА) [24]. У истоков этой проблемы стоят выдающийся английский ученый Марк Фельдман и Равиндер Майни, удостоенные престижной премии Ласкера, которые сформулировали концептуальную идею о том, что блокирование одного провоспалительного цитокина (ФНО- $\alpha$ ) оказывает глобальный противовоспалительный эффект, связанный с нарушением синтеза других важнейших провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-6, 1, 8 и др.

ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный «регулятор» разнообразных нормальных и патологических биологических процессов, напрямую или опосредованно участвующих в иммунопатогенезе ИВРЗ, развитии коморбидной патологии и злокачественных новообразований (ЗНО) [25, 26]. Разработка и внедрение в клиническую практику мАТ к ИЛ-6Р – тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР) – так же, как и ингибиторы ФНО- $\alpha$ , относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. Наряду с РА получены данные об эффективности мАТ к ИЛ-6 при многих иммуновоспалительных заболеваниях, включая васкулиты крупных сосудов, ревматическую полимиалгию [27], интерстициальное заболевание легких у пациентов с ССД, а также при критических состояниях, таких как синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome), потенциально смертельное осложнение клеточной иммунотерапии с использованием химерного рецептора антигена (chimeric antigen receptor – CAR) Т-клеток, НЛР, возникающие на фоне иммунотерапии ЗНО, основанной на ингибировании иммунных контрольных точек (immune check-points – ИКТ), и при COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме. Привлекает внимание роль ИЛ-6 в развитии депрессивных расстройств, сердечно-сосудистой патологии (атеросклеротического поражения сосудов) [28], метаболических нарушений, ЗНО, что открывает перспективы для применения ингибиторов ИЛ-6 для лечения многих заболеваний человека.

Гиперпродукция провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta/\alpha$ , рассматриваемого в качестве ключевого медиатора аутовоспаления, во многом определяет «перекрест» между аутовоспалительными и аутоиммунными процессами, а также развитие атеросклеротического поражения сосудов, характерного для ИВРЗ [29, 30]. ИЛ-1 рассматривается как ключевой медиатор субтипа системных АВЗ, так называемых инфламмасомапатий, которые представляют собой гетерогенную группу наследственных (ауто-

мно доминантных или аутосомно рецессивных) моногенных и комплексных ИВРЗ, выражающихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (лихорадкой, серозитом, кожной сыпью, васкулопатией и др.). Подавление провоспалительных эффектов ИЛ-1 с использованием ГИБП (мАТ к ИЛ-1 $\beta$  и рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1) является эффективным методом лечения моно- и полигенных системных АВЗ: болезни Стилла у детей (системного ЮИА) и взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита [31–33]. Лечение мАТ к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумабом) ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, что подтверждает роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза [34].

Другим представителем семейства ИЛ-1 является ИЛ-18, рассматриваемый как важный медиатор большой группы тяжелых потенциально смертельных гипервоспалительных синдромов, определяемых как «ИЛ-18-опатии» (IL-18opathies), таких как гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов, COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром [35, 36]. Для лечения этой патологии разработаны рекомбинантный ИЛ-18-связывающий белок (tadakinig-alfa), а также полностью человеческие мАТ к ИЛ-18, которые проходят клиническую апробацию при болезни Стилла взрослых, ГЛГ и других гипервоспалительных синдромах.

Важное значение в иммунопатогенезе ИВРЗ придают Т-хелпер (helper – Th)17-типу иммунного ответа, характеризующегося гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-17 и ИЛ-23 [37, 38]. Применение ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23 совершило прорыв в лечении СпА, ПсА и имеет перспективы в лечении других ИВРЗ. Предполагается, что активация оси «ИЛ-17/ИЛ-23» имеет патогенетическое значение при определенных клинико-иммунологических субтипах ИВРЗ, характеризующихся преобладанием ИЛ-17-зависимых механизмов [39].

Регуляция Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между костимуляторными и коингибиторными сигналами, так называемыми ИКТ. Ключевой механизм костимуляции заключается в связывании мембранного белка кластера дифференцировки (cluster of differentiation – CD) 28 на мембране Т-клеток с CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках. Наиболее эффективный ингибиторный сигнал индуцируется гликопротеином цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4), который, связываясь с CD80/86 с более высокой аффинностью, чем CD28, тормозит неконтролируемую активацию Т-эффекторных клеток. Абатацепт (АБЦ) представляет собой гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA-4, связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина (Ig)G1 [40]. Значительный вклад в международные рандомизированные клинические исследования, касающиеся эффективности АБЦ при РА, внесли сотрудники ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [41, 42].

В спектре иммунопатологических механизмов, лежащих в основе развития ИВРЗ, особое значение играет патологическая активация В-клеточного иммунитета, проявляющаяся гиперпродукцией аутоантител, которые индуцируют развитие воспаления и повреждение тканей [43, 44]. В настоящее время В-клетки рассматриваются как важнейшие мишени фармакотерапии ИВРЗ и многих других АИЗ [43]. Анти-В-клеточная терапия включает несколько препаратов: мАТ к CD20 В-клеток, мАТ к другим

В-клеточным мембранным молекулам (CD19, CD22), мАТ, блокирующие В-клеточные цитокины, низкомолекулярные ингибиторы протеосом, мАТ к CD38 плазматических клеток (ПК), ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул В-клеток.

Химерные мАТ к CD20 В-клеток (ритуксимаб – РТМ), разработанные в 1997 г. для лечения В-клеточной фолликулярной лимфомы, с успехом применяются в клинической практике (off-label use) для лечения более 200 АИЗ (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [45]. Российские ревматологи одними из первых стали широко использовать РТМ как препарат 1-й линии для лечения РА и других ИВРЗ [46]. Этому способствовало создание сети центров терапии ГИБП и активное участие в международном европейском регистре CERERRA (Collaborative European REgister for Rituximab in RA), включавшем большую группу (более 1500) российских пациентов с РА, получавших лечение РТМ [47, 48]. Наряду с РТМ разработаны другие типы мАТ, вызывающие более выраженную деплецию В-клеток. К ним относятся окрелизумаб (ocrelizumab) и офатумумаб (ofatumumab), которые продемонстрировали эффективность у пациентов с СКВ с резистентностью к РТМ [49].

Препарат белимумаб (БЛМ), представляющий собой человеческие мАТ (IgG1 $\lambda$ ) к В-клеточному активационному фактору (B-cell activating factor – BAFF), является первым таргетным ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [50, 51]. Напомним, что BAFF, известный также как стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator – BlyS), относится к числу важных медиаторов цитокиновой регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Применение БЛМ при СКВ способствует достижению и поддержанию ремиссии, снижению потребности в терапии глюкокортикоидами и риска необратимых органных повреждений. В программе BLISS-76, результаты которой послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ, принимали участие российские ревматологические центры (Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля) [52]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная таргетная комбинированная терапия) [51, 53, 54], обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов. Изучаются эффективность БЛМ в виде монотерапии или в комбинации с РТМ при синдроме Шегрена, АНЦА-СВ, миастении, РА, иммунной тромбоцитопении, криоглобулинемическом васкулите, антифосфолипидном синдроме и других заболеваниях [51].

В ряду достижений инновационной терапии ИВРЗ особое место занимает создание препаратов нового класса синтетических препаратов – ингибиторов JAK (так, 2022 г. ознаменован их 10-летним успешным применением в ревматологии) [17]. Ингибиторы JAK классифицируются как таргетные препараты, молекулярные механизмы действия которых заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK/STAT, участвуют в регуляции иммунного ответа, воспаления, гемопозеза, адипогенеза и клеточной пролиферации. Глобальные и избирательные иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK обосновывают их высокую эффективность при широком круге ИВЗ [17, 55]. Например, при СпА ингибиторы JAK обладают сходной эффективностью с ГИБП,

использующимися для лечения ПсА (мАТ к ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-23) и АС (мАТ к ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17). Представляют интерес данные о выраженном антиинфициционном эффекте ингибиторов JAK, только частично зависимом от подавления воспаления. По нашему мнению, разработка ингибиторов JAK в XXI в. внесла не менее значимый вклад в развитие фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем открытие глюкокортикоидов в середине XX в.

Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) I типа (ИФН- $\alpha/\beta$  и др.) [56], связанным с дефектами клиренса нуклеиновых кислот, высвобождающихся из подвергнутого апоптозу клеток и NETозу (neutrophil extracellular traps) нейтрофилов, приводя к формированию интерфероногенных иммунных комплексов. Расшифровка этого механизма иммунопатогенеза ИВРЗ (в первую очередь СКВ) послужила основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с применением препарата анифролумаба (АФМ), представляющего собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие ИФН-AR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) [57]. Материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН-1-опосредованного субтипа этого заболевания.

Данные о роли ИФН-1 в патогенезе ИВРЗ послужили основанием для расширения показаний к применению ингибиторов JAK, блокирующих сигнализацию ИФН-1: JAK1, нерецепторная тирозин-протеинкиназа (non-receptor tyrosine-protein kinase – TYK2) и ИФН- $\gamma$  (JAK1, JAK2) [17], что определяет перспективы применения ингибиторов JAK при широком круге ИВРЗ, патогенетически связанных с ИФН-1 [58].

Внедрение ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВРЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов с ИВРЗ является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможно благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП. В настоящее время в мире зарегистрировано большое число биоаналогов ГИБП, включая ингибиторы ФНО- $\alpha$ , РТМ, ТЦЗ [59].

При ИВРЗ (РА и СпА) лечение ГИБП с разными механизмами действия обладает примерно одинаковой эффективностью, однако ремиссия достигается только у 50–70% пациентов, а 5–20% больных резистентны к проводимой терапии. Следует также подчеркнуть, что у пациентов, достигших ремиссии, отмена терапии ГИБП, как правило, приводит к обострению заболевания [60]. Существуют варианты течения (или субтипы) ИВРЗ, при которых достижение не только ремиссии, но и клинически значимого снижения активности воспаления и замедления прогрессирования заболевания не представляется возможным, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает современная ревматология. В клиническом контексте эта проблема обсуждается в рамках концепции резистентных (difficult-to-

treat) форм ИВРЗ [60, 61]. Предполагается, что недостаточная эффективность фармакотерапии ИВРЗ, затрудняющая реализацию концепции «Лечение до достижения цели», связана с эмпирическим (субъективным) назначением терапии (по принципу проб и ошибок – trial-and-error), а также преобладанием невоспалительных механизмов боли, по крайней мере при РА и СпА [61, 62]. В идеале в основе назначения терапии при ИВРЗ должен лежать системный анализ клинических, иммуногенетических и биологических маркеров, позволяющий прогнозировать ответ на лечение и риск развития НЛР [63]. Прогресс молекулярной биологии, фармакогенетики, биоинформатики, машинного обучения создал предпосылки для индивидуализации терапии РА в рамках концепции персонализированной (personalized), или прецизионной (precision), медицины, основанной на применении мультиплексных технологий для определения цитокинов и профиля синтеза аутоантител, омиксных технологий, исследования мРНК, фенотипирования единичных иммунных клеток в крови и тканях, искусственного интеллекта и др. [64–66]. Наиболее доступным подходом к выбору эффективного препарата является анализ спектра аутоантител. Например, при РА РТМ и АБЦ более эффективны у пациентов с серопозитивными (по аутоантителам) субтипами заболевания, при СКВ эффективность БЛМ ассоциируется с обнаружением антигуклеарных антител, а при системных васкулитах РТМ более эффективен у пациентов с АНЦА. Секвенирование тотальной РНК (bulk RNA-seq) для анализа экспрессии генов в синовиальных биоптатах, полученных от пациентов с РА (программа PEAC – Pathobiology of Early Arthritis Cohort), позволило использовать новые данные, касающиеся патогенетических механизмов заболевания и эффективности проводимой терапии [67]. Другое направление персонализированной терапии ИВРЗ связано с оценкой ИФН-автографа (interferon gene signature), отражающего активацию ИФН-1-регулируемых генов [58]. Имеются данные об ассоциации между результатами терапии и исходно высокими значениями ИФН-автографа – эффективностью АФМ при СКВ и ССД, резистентностью к РТМ при РА, эффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$ , ТЦЗ и АБЦ при РА.

Для выбора потенциальных мишеней фармакотерапии ИВРЗ привлекают возможности адаптации менделевской рандомизации, представляющей собой метод оценки причинно-следственных связей между модифицируемыми или генетическими факторами риска и болезнями, основанный на использовании генетической информации (данных биобанков и др.). Например, по данным менделевской рандомизации и исследования однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism) на популяционном уровне проксимальная ингибция ТУК2 ассоциируется со снижением риска аутоиммунных заболеваний, включая гипотиреоз, псориаз, СКВ и РА [68]. Эти данные послужили стимулом для разработки селективного аллостерического ингибитора ТУК2 (deucravacitinib), который зарегистрирован для лечения псориаза и проходит клинические исследования при гнездной алопеции, СКВ, волчаночном нефрите, язвенном колите, болезни Крона, ПсА, гнойном гидрадените [69].

Важную роль в развитии ИВРЗ играет активация системы комплемента [70]. Поэтому применение препарата экулизумаба, представляющего собой мАТ, блокирующие С5а-компонент комплемента (анафилоксин), теоретически хорошо обосновано [71]. Новые возможности терапии, базирующиеся на ингибции активации комплемента, свя-

заны с применением синтетического антагониста С5а-рецептора авакопана, который продемонстрировал эффективность у пациентов с АНЦА-СВ [72].

Новый подход к лечению тяжелых последствий иммуновоспалительного процесса, характеризующегося развитием различных гипервоспалительных синдромов: первичного и вторичного ГЛГ, синдрома активации макрофагов, синдрома высвобождения цитокинов, связан с блокированием ИФН- $\gamma$  [73]. Напомним, что ИФН- $\gamma$  – плеотропный цитокин, участвующий в развитии воспаления и регуляции иммунного ответа. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности мАТ к ИФН- $\gamma$  при болезни Стилла у взрослых и детей, осложненной синдромом активации макрофагов. «Пионерские» работы, касающиеся блокирования эффектов ИФН с использованием мАТ, были инициированы отечественным иммунологом профессором Семеном Владимировичем Скурковичем (Simon Skurkovich, MD, PhD), заведующим лабораторией иммунологии Центрального института гематологии и переливания крови в Москве (ныне – ФГБУ «НМИЦ гематологии») в 1974–2000 гг. Эти исследования проводились в тесной кооперации с сотрудниками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» – профессорами Я.А. Сигидиным и Г.В. Лукиной, которые впервые применили антитела к ИФН- $\gamma$  для лечения ИВРЗ [74, 75].

Одно из эффективных направлений в совершенствовании терапии ИВРЗ – репозиционирование (поиск новых показаний) для применения зарегистрированных («старых») лекарственных препаратов [76, 77] на основе как молекулярно-биологических исследований и биоинформатики, так и клинического применения лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям (off-label use) в виде терапии ex juvantibus. Всестороннее изучение эффектов лекарственной терапии у постели больного (в сочетании с поиском прогностических биомаркеров) составляет основу тераностики, которая определяется как направление научных исследований, объединяющее диагностику заболевания и персонализированное лечение пациента. Адаптация «тераностического» подхода, в том числе на основе репозиционирования противовоспалительных препаратов, позволила расширить представления о ведущих механизмах, лежащих в основе патогенеза различных субтипов ИВРЗ, и природе их фенотипической гетерогенности [3]. Ярким примером успешного репозиционирования ГИБП является применение для лечения варианта АНЦА-СВ – эозинофильного грануломатоза с полиангиитом – препарата меполизумаба, представляющего собой гуманизированные мАТ к ИЛ-5, разработанные для лечения бронхиальной астмы [78].

Крупнейшее достижение фармакотерапии АИЗ связано с применением CAR-T-клеточной терапии [79–81], разработанной для лечения ЗНО. CAR представляет собой внеклеточный антигенсвязывающий домен, соединенный с внутриклеточным сигнальным доменом. В качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на большинстве стадий созревания (от про-В-клеток до ранних плазмбластов), и участвует в сборке комплекса В-клеточного рецептора, необходимого для амплификации его сигнализации. Следует напомнить, что недостатком анти-В-клеточной терапии с использованием мАТ к CD20 является то, что CD20 не экспрессируется на антителопродуцирующих клетках, включая плазмбласты, короткоживущие и длительноживущие ПК, и, как следствие, мало влияет на синтез потенциально патогенных аутоантител. В отличие от мАТ, CAR-T-клетки со-

вмещают распознавание антигена и эффекторную функцию (несмотря на антителозависимую клеточно-опосредованную и комплементзависимую клеточную цитотоксичность) и активно мигрируют в органы-мишени. Это обеспечивает эффективную деплецию В-клеток не только в кровяном русле, но и в лимфоидных органах и тканях. Получены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с тяжелым рефрактерным волчаночным нефритом, а также при идиопатических воспалительных миопатиях (антисинтегазом синдроме), осложненных интерстициальным заболеванием легких, ССД и других АИЗ (вульгарной пузырчатке, миастении гравис) [82–84]. Другой подход к CAR-T-клеточной терапии связан с генерацией CAR, специфичных в отношении ВСМА (B cell-maturation antigen), экспрессирующихся на ПК, который по эффективности сходен с CD19 CAR-T-клетками [85].

Наряду с CAR-T-клетками изучается возможность применения для лечения ИВРЗ так называемых Т-клеточных энгейджерных (engaging) антител (bispecific T cell engager – BiTEs), представляющих собой биспецифические антитела, связывающиеся с С3-эпсилон-субъединицей Т-клеточного рецептора и CD19-молекулой В-клеток [49, 86]. При связывании с Т-клетками BiTEs индуцируют высвобождение белков (перфорина, гранзима), вызывающих апоптоз В-клеток. Недавно получены данные об эффективности BiTE (blinatumomab) у пациентов с резистентным РА [87] и ССД [88].

Перспективный подход к элиминации ПК связан с применением МАТ к CD38 (мембранный белок ПК) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных ПК у пациентов со множественной миеломой [89].

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении ИВРЗ, приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские и социальные проблемы этой патологии, восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня далеки от разрешения, что является мощным стимулом для разработки новых подходов к фармакотерапии. Глобальное или селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием как стандартных (глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных препаратов), так и инновационных (ГИБП и ингибиторов JAK) лекарственных средств нередко ассоциируется с «первичной» неэффективностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии, обострением сопутствующих коморбидных заболеваний, а иногда – с парадоксальной активацией аутоиммунного процесса. Это стимулировало разработку новой концепции терапии ИВРЗ, так называемой последовательной (sequential) иммунотерапии, включающей 3 основных уровня: контроль воспаления (лекарственная ремиссия), перезагрузка (resetting) иммунной системы посредством элиминации патогенных иммунных клеток памяти (безлекарственная ремиссия) и восстановление иммунного гомеостаза в направлении коррекции дефектов иммунорегуляции и репарации тканей (выздоровление) [90]. Реализация этой концепции основана как на поиске новых мишеней противовоспалительной терапии, разработке лекарственных форм препаратов, более селективно накапливающихся в зоне воспаления, без системных иммуносупрессивных эффектов (immunoengineering) [91], так и, наконец, активной иммуномодулирующей терапии на стадии «предболезни» у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования иммунопатологического процесса [22].

Исследования, направленные на реализацию этой концепции, только начинаются. Например, определенные перспективы имеет применение рекомбинантного ИЛ-2, нарушение синтеза и биологической активности которого имеет фундаментальное значение в развитии дефекта Т-регуляторных клеток, рассматриваемого как универсальный механизм нарушения иммунологической толерантности при АИЗ [92, 93]. Введение ИЛ-2 в низких дозах пациентам с СКВ, РА и другими АИЗ приводит к сдвигу баланса Т-клеток от эффекторного (Th17-клетки, Т-фолликулярные хелперные клетки) к Т-регуляторному фенотипу (Т-регуляторные клетки) и ассоциируется с развитием ремиссии [94].

Как уже отмечалось, регуляция Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между коstimуляторными и коингибиторными сигналами, которые получили название ИКТ. Наряду с CTLA-4 к ИКТ относятся белок запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1 – PD-1) и его лиганды (programmed cell death protein ligand) PD-L1 и PD-L2, взаимодействие которых в качестве интегральных компонентов периферической толерантности предохраняет ткани от потенциально патогенных эффекторных Т-клеток (Teff) [95, 96]. Разработка МАТ против PD-1 и PD-1L – крупное достижение в лечении ЗНО в начале XXI в. Однако, поскольку PD-1 контролирует активацию аутореактивных Т-клеток, их ингибция ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, что определяется как иммуноопосредованные нежелательные реакции (immune related adverse events). В то же время развитие хронического воспаления при РА и, вероятно, других ИВРЗ характеризуется гиперэкспрессией PD-1 на клетках синовиальной ткани (коррелирует с активностью воспаления) и Th-клетках, которые наряду с В-клетками участвуют в формировании третичных лимфоидных структур. Это послужило основанием для разработки нового подхода к лечению РА, связанного с использованием гуманизированных МАТ (peresolimab), активирующих экспрессию PD-1 («агонисты» PD-1) [97]. Материалы РПКИ (фазы II) свидетельствуют о том, что лечение данными МАТ приводит к снижению активности РА. Обсуждаются перспективы применения агонистов PD-1 для лечения других АИЗ [98].

В настоящее время большой вклад в разработку методов фармакотерапии ИВРЗ вносят отечественные ученые и биофармацевтические компании. Крупным достижением явилась разработка гуманизированных МАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ, «Р-ФАРМ», Россия), которые в отличие от классических ингибиторов ИЛ-6 (ТЦЗ, САР) специфически связываются не с ИЛ-6-рецептором, а с самим ИЛ-6 [99]. По данным международных РПКИ (в рамках программ CREDO-1, CREDO-2 и CREDO-3) фазы III и открытой фазы этих исследований, ОКЗ зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения РА [100–102]. Особый интерес представляет разработка и регистрация нового рекомбинантного ингибитора ИЛ-1 – гофликицепта (goflicicept), который продемонстрировал эффективность у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом [103].

Несколько перспективных инновационных препаратов и биоаналогов ГИБП для лечения ИВРЗ разработаны компанией «БИОКАД» (Россия) [104]. Особое значение имеет создание биоаналога анти-В-клеточного препарата РТМ – Ацеллбия, который по эффективности и безопасности не уступает оригинальному препарату [105, 106]. Учитывая фундаментальную роль ИЛ-6-зависимого воспаления в развитии ИВРЗ, значительным достижением

следует считать создание препарата левилимаб (мАТ к ИЛ-6Р), который имеет определенные преимущества перед оригинальным препаратом этого класса – ТЦЗ – в связи с более низкой иммуногенностью, менее выраженной способностью индуцировать как антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, так и комплементзависимую клеточную цитотоксичность, большей продолжительностью полужизни в кровяном русле. Это позволяет классифицировать левилимаб как «био-улучшенный» (bio-better) аналог ТЦЗ [107]. Для лечения ПсА и АС разработаны мАТ к ИЛ-17А (нетакимаб), которые по эффективности не уступают оригинальным мАТ к ИЛ-17А (секукинумабу, иксекизумабу), что подтверждается метаанализами соответствующих РПКИ [108].

Одно из самых крупных достижений российской фармакологии, молекулярной биологии и ревматологии связано с разработкой концепции таргетирования аутореактивных Т-клеток для лечения АИЗ, увенчавшейся созданием мАТ, распознающих характерный генный мотив CDR3 вариабельного участка β-цепи (TRBV9) CD8+Т-клеток, которые при АС связываются с HLA-B\*27-клетками, презентующими антиген [109]. Установлено, что мАТ к TRBV9 (BCD-180, сенипруг) вызывают деплецию аутореактивных СВ8+Т-клеток и тем самым прерывают развитие воспаления при АС. В исследовании (фазы II), в которое включены 260 пациентов с активным СпА, отмечена достоверная положительная динамика индекса ASAS40 (доля пациентов, достигших 40% улучшения по критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society) на фоне лечения

BCD-180 по сравнению с плацебо (24 нед) и других параметров, отражающих эффективность противовоспалительной терапии [110].

### Заключение

Прогресс биологии и медицины создал предпосылки для адаптации и переноса достижений фундаментальных биомедицинских исследований в клиническую практику в направлении расширения возможностей персонализированной терапии ИВРЗ, что, в свою очередь, создаст условия для коренного улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этими тяжелыми заболеваниями.

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

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**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 declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АБЦ – абагацепт  
 АВЗ – аутовоспалительное заболевание  
 АИЗ – аутоиммунное заболевание  
 АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами  
 АС – анкилозирующий спондилит  
 АФМ – анифролумаб  
 БЛМ – белимумаб  
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат  
 ГЛГ – гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз  
 ЗНО – злокачественное новообразование  
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания  
 ИКТ – иммунная контрольная точка  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИФН – интерферон  
 мАТ – моноклональное антитело  
 НЛР – нежелательная лекарственная реакция  
 ОКЗ – олокизумаб  
 ПК – плазматическая клетка  
 ПсА – псориатический артрит  
 РА – ревматоидный артрит  
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование  
 РТМ – ритуксимаб  
 САР – сарилумаб

СКВ – системная красная волчанка  
 СпА – спондилоартрит  
 ССД – системная склеродермия  
 ТЦЗ – тоцилизумаб  
 ФНО – фактор некроза опухоли  
 ЮИА – ювенильный идиопатический артрит  
 BAFF (B-cell activating factor) – В-клеточный активационный фактор  
 BiTE (bispecific T cell engager) – биспецифическое моноклональное антитело  
 BlyS (B lymphocyte stimulator) – стимулятор В-лимфоцитов  
 CAR (chimeric antigen receptor) – химерный рецептор антигена  
 CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки  
 CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4  
 Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулин  
 JAK (Janus kinase) – Янус-киназа  
 PD (programmed cell death protein) – белок запрограммированной клеточной гибели  
 PD-L (programmed cell death protein ligand) – лиганд белка запрограммированной клеточной гибели  
 Th (T helper) – Т-хелпер  
 TYK2 (non-receptor tyrosine-protein kinase) – нерцепторная тирозин-протеинкиназа

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023;401(10391):1878-90. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
- 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

6. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-32-54
7. 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
8. 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/NEJMr1909094
9. 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;4(3):e166-7. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00369-6
10. Monteleone G, Moscardelli A, Colella A, et al. Immune-mediated inflammatory diseases: Common and different pathogenic and clinical features. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103410. DOI:10.1016/j.autrev.2023.103410
11. Bieber K, Hundt JE, Yu X, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103236
12. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
13. Насонов Е.Л., ред. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-Пресс, 2013 [Nasonov EL, red. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-Press, 2013 (in Russian)].
14. 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
15. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
16. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-74 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2023;95(5):365-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202246
17. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-48 [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-48 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-131-148
18. Barturen G, Beretta L, Cervera R, et al. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):75-93. DOI:10.1038/nrrheum.2017.220. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):180. DOI:10.1038/nrrheum.2018.23
19. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med*. 2015;21(7):730-8. DOI:10.1038/nm.3897
20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. DOI:10.1136/ard.2009.123919
21. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-421-433
22. Deane KD. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):225-34. DOI:10.1097/BOR.0000000000001013
23. Siegmund D, Wajant H. TNF and TNF receptors as therapeutic targets for rheumatic diseases and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):576-91. DOI:10.1038/s41584-023-01002-7
24. Feldmann M, Maini RN, Soriano ER, et al. 25 years of biologic DMARDs in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(12):761-6. DOI:10.1038/s41584-023-01036-x
25. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-48. DOI:10.1146/annurev-immunol-101220-023458
26. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599
27. Насонов Е.Л., Сатыбалдыев А.М., Оттева Э.Н., и др. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):348-64 [Nasonov EL, Satybaldyev AM, Otteva EN, et al. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):348-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-348-364
28. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
29. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
30. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
31. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-63. DOI:10.1038/s41584-022-00797-1
32. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-65 [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645-65 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-643-663
33. Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н., Попкова Т.В., Белов Б.С. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61 [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-47-61
34. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-465-473
35. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-47-61

- но-практическая ревматология. 2022;60(2):195-204 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):195-204 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-195-204
36. Landy E, Carol H, Ring A, Canna S. Biological and clinical roles of IL-18 in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(1):33-47. DOI:10.1038/s41584-023-01053-w
  37. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Лиля А.М. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-6 [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-400-406
  38. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20191123. DOI:10.1084/jem.20191123
  39. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Коротаева Т.В., и др. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-80 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, et al. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-165-180
  40. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-41 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-522-541
  41. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2854-64. DOI:10.1002/art.30463
  42. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis: 5-year results from a phase IIIb trial. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1085-92. DOI:10.3899/jrheum.170344
  43. Lee DSW, Rojas OL, Gomerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-99. DOI:10.1038/s41573-020-00092-2
  44. Насонов Е.Л., ред. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-пресс, 2012 [Nasonov EL, red. *Anti-V-kletchnaia terapiia v revmatologii: fokus na rituksimab*. Moscow: IMA-Press, 2013 (in Russian)].
  45. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J*. 2024;38(5):e23536. DOI:10.1096/fj.202302259RR
  46. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-495-506
  47. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: Results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200003
  48. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. DOI:10.1186/s13075-016-0951-z. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):144. DOI:10.1186/s13075-016-1048-4
  49. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1454747. DOI:10.3389/fimmu.2024.1454747
  50. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BlyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77. DOI:10.1038/nbt.2076
  51. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лиля А.М. Белимумаб 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
  52. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61354-2
  53. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. DOI:10.3389/fmed.2020.00303
  54. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Soloviyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-281-288
  55. Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: New evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):139-60. DOI:10.1136/ard-2023-223850
  56. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
  57. 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). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
  58. Cooles FAH, Isaacs JD. The interferon gene signature as a clinically relevant biomarker in autoimmune rheumatic disease. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e61-72. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00254-X
  59. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-628-640
  60. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-263-271
  61. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. DOI:10.1038/s41584-020-00541-7
  62. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5-9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: Problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2012;84(5):5-9 (in Russian)].

63. 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.2023.103612
64. Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: the precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):725-33. DOI:10.1038/s41584-022-00845-w
65. Guthridge JM, Wagner CA, James JA. The promise of precision medicine in rheumatology. *Nat Med*. 2022;28(7):1363-71. DOI:10.1038/s41591-022-01880-6
66. 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
67. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455-70.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.07.091
68. Yuan S, Wang L, Zhang H, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases. *EBioMedicine*. 2023;89:104488. DOI:10.1016/j.ebiom.2023.104488
69. Morand E, Merola JF, Tanaka Y, et al. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(4):232-40. DOI:10.1038/s41584-024-01093-w
70. Holers VM. Complement therapeutics are coming of age in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(8):470-85. DOI:10.1038/s41584-023-00981-x
71. 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: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
72. Kimoto Y, Horiuchi T. The complement system and ANCA associated vasculitis in the era of anti-complement drugs. *Front Immunol*. 2022;13:926044. DOI:10.3389/fimmu.2022.926044
73. De Benedetti F, Principe G, Bracaglia C, et al. Targeting interferon- $\gamma$  in hyperinflammation: Opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(11):678-91. DOI:10.1038/s41584-021-00694-z
74. Skurkovich SV, Klinova EG, Eremkina EI, Levina NV. Immunosuppressive effect of anti-interferon serum. *Nature*. 1974;247(5442):551-2. PMID:4818554
75. Skurkovich SV, Loukina GV, Sigidin YA, Skurkovich BS. Successful first-time use of antibodies to interferon-gamma alone and combined with antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$  to treat rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, Behcet's syndrome). *Int J Immunother*. 1998;14:23-32.
76. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. DOI:10.1038/s41584-019-0337-0
77. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41-58. DOI:10.1038/nrd.2018.168
78. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В. Интерлейкин 5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):321-9 [Beketova TV, Arseniev EV. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):321-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-321-329
79. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-44. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01126-1
80. Chung JB, Brudno JN, Borie D, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(11):830-45. DOI:10.1038/s41577-024-01035-3
81. Насонов Е.Л., Румянцев А.Г., Самсонов М.Ю. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний – от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-79 [Nasonov EL, Rummyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-79 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-262-279
82. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390(8):687-700. DOI:10.1056/NEJMoa2308917
83. Ohno R, Nakamura A. Advancing autoimmune rheumatic disease treatment: CAR-T Cell Therapies – Evidence, safety, and future directions. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;67:152479. DOI:10.1016/j.semarthrit.2024.152479
84. Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. *Cell*. 2024;187(18):4890-904.e9. DOI:10.1016/j.cell.2024.06.027
85. Hagen M, Bucci L, Böltz S, et al. BCMA-targeted T-cell engager therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2024;391(9):867-9. DOI:10.1056/NEJMc2408786
86. Shah K, Leandro M, Cragg M, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024;217(1):15-30. DOI:10.1093/cei/uxae031
87. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 2024;30(6):1593-601. DOI:10.1038/s41591-024-02964-1
88. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer*. 2024;204:114071. DOI:10.1016/j.ejca.2024.114071
89. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, et al. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open*. 2023;9(4):e003604. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003604
90. Ramírez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(7):501-24. DOI:10.1038/s41573-024-00959-8. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(9):723. DOI:10.1038/s41573-024-01016-0
91. McBride DA, Jones RM, Bottini N, Shah NJ. The therapeutic potential of immunoengineering for systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(4):203-15. DOI:10.1038/s41584-024-01084-x
92. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102715
93. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-430-437
94. Zhang R, Zhao Y, Chen X, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: An update review. *Int Rev Immunol*. 2024;43(3):113-37. DOI:10.1080/08830185.2023.2274574
95. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217:45-59. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x
96. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):5-9 [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):5-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-5-9
97. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;388(20):1853-62. DOI:10.1056/NEJMoa2209856
98. Feng Y, Deyanat-Yazdi G, Newburn K, et al. PD-1 antibody interactions with Fc gamma receptors enable PD-1 agonism to inhibit T cell activation – therapeutic implications for autoimmunity. *J Autoimmun*. 2024;149:103339. DOI:10.1016/j.jaut.2024.103339
99. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. DOI:10.17925/RMD.2023.2.1.17
100. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled

- by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):469-79. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219876
101. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;387(8):715-26. DOI:10.1056/NEJMoa2201302
102. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1661-8. DOI:10.1136/ard-2022-222630
103. Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, et al. Treatment of Idiopathic recurrent pericarditis with golfigicept: Phase II/III study results. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(1):30-40. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.046
104. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210
105. Насонов Е.Л., Зоннова Е.В., Иванова О.Н., и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование Biora). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase iii comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the Biora study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):510-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-510-519
106. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зоннова Е.В., и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):351-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-351-359
107. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З., и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141-51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141-51 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-141-151
108. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Саблева Н.А., и др. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):594-601 [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, et al. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):594-601 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-594-601
109. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med.* 2023;29(11):2731-6. DOI:10.1038/s41591-023-02613-z
110. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лила А.М., и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):65-80 [Nasonov EI, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):65-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-65-80

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.01.2025



OMNIDOCTOR.RU