

Эта статья открывает цикл публикаций, посвященных актуальной проблеме достижения ремиссии аутоиммунных заболеваний посредством деpleции аутореактивных клеток. В публикациях будут представлены фундаментальные аспекты аутоиммунитета с выделением потенциальных мишеней терапии и наиболее эффективные современные подходы к редукции пула целевых клеток.

# Деpleционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия

Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Маслянский А.Л.<sup>1,3,4</sup>, Дибров Д.А.<sup>1</sup>, Торгашина А.В.<sup>1</sup>,  
Зоткин Е.Г.<sup>1</sup>, Самсонов М.Ю.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; <sup>5</sup>АО «Р-ФАРМ», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; <sup>4</sup>Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; <sup>5</sup>Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111

Ключевым звеном патогенеза системных аутоиммунных ревматических заболеваний являются нарушение иммунологической толерантности и формирование пула аутореактивных клеток. Последствиями этого становятся неконтролируемая активация эффекторного звена клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты и плазматические клетки) звеньев иммунитета, пролиферация аутореактивных клонов, формирование и персистенция клеток иммунологической памяти. При этом Т-, В- и плазматические клетки иммунологической памяти во взаимодействии с комплексом патогенных сигналов микроокружения обеспечивают стабильность и адаптивность формирующегося воспалительного процесса.

В современной клинической практике при назначении лекарственных препаратов превалирует подход «терапевтической пирамиды» с постепенной эскалацией воздействия до достижения ремиссии. Он не затрагивает механизмы иммунологической толерантности, в связи с чем проводится пожизненно и ассоциирован с множеством нежелательных явлений.

Предлагается использование термина «деpleционно-реституционная терапия» — ДРТ [depletion (англ.) — опустошение, истощение; restitutio ad integrum (лат.) — восстановление до первоначального, полное восстановление] для альтернативного подхода, который характеризует методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию сверхдлительной безлекарственной ремиссии.

В настоящее время принципы ДРТ уже интегрированы в онкогематологию и неврологию. Наиболее перспективными потенциальными мишенями такой терапии в ревматологии считаются эффекторы гуморального звена иммунитета: В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки. К наиболее перспективным средствам реализации данного подхода можно отнести CAR-T-клетки и терапевтические биспецифические моноклональные антитела.

**Ключевые слова:** деpleционная терапия; деpleционно-реституционная терапия; В-клетки; плазматические клетки; биспецифические антитела; моноклональные антитела.

**Контакты:** Данил Алексеевич Дибров; [dibrov995@gmail.com](mailto:dibrov995@gmail.com)

**Для ссылки:** Ли́ла АМ, Маслянский АЛ, Дибров ДА, Торгашина АВ, Зоткин ЕГ, Самсонов МЮ. Деpleционно-реституционная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Часть 1. Фундаментальные предпосылки и эффективность современных технологий лечения: анти-В-клеточные препараты и CAR-T-терапия. Современная ревматология. 2025;19(2):7–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-7-17

**Depletion-restitution therapy for autoimmune rheumatic diseases. Part 1.  
Fundamental prerequisites and efficacy of modern treatment technologies:  
anti-B-cell drugs and CAR-T therapy**

**Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Maslyanskiy A.L.<sup>1,3,4</sup>, Dibrov D.A.<sup>1</sup>, Torgashina A.V.<sup>1</sup>,  
Zotkin E.G.<sup>1</sup>, Samsonov M.Yu.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; <sup>4</sup>St Petersburg State University, Saint-Petersburg;

<sup>5</sup>R-Pharm JSC, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>2, Akkuratova Street, Saint-Petersburg 197341, Russia; <sup>4</sup>7–9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg 199034, Russia; <sup>5</sup>111, Leninsky Prospekt, Moscow 119421, Russia

*The key element in the pathogenesis of systemic autoimmune rheumatic diseases is the breakdown of immunological tolerance and the formation of a pool of autoreactive cells. This leads to uncontrolled activation of the effector arm of cellular (T-lymphocytes) and humoral (B-lymphocytes and plasma cells) immunity, proliferation of autoreactive clones, and the formation and persistence of immunological memory cells. In this process, T-cells, B-cells, and plasma cells of immunological memory, in interaction with a complex of pathogenic signals from the microenvironment, ensure the stability and adaptability of the developing inflammatory process.*

*In modern clinical practice, the prevailing approach to prescribing medications is the "therapeutic pyramid" strategy, which involves gradual escalation of treatment until remission is achieved. This approach does not address the mechanisms of immunological tolerance and, as a result, requires lifelong therapy and is associated with numerous adverse effects.*

*The term "depletion-restitution therapy" is proposed (from English "depletion" – exhaustion; and Latin "restitutio ad integrum" – restoration to the original state, complete recovery) to describe an alternative approach. This approach is characterized by methods based on massive, short-term cytotoxic impact, leading to profound reduction of pathogenic autoreactive cellular clones, followed by repopulation with "naive" cellular elements. Consequently, this restores tolerance mechanisms and enables the formation of ultra-long, drug-free remissions.*

*Currently, the principles of depletion-restitution therapy have already been integrated into oncology, hematology, and neurology. Among the most promising potential targets for such therapy in rheumatology are the effectors of the humoral immune system: B-cells, plasmablasts, and plasma cells. At the present stage, the most promising methods for implementing this approach are CAR-T cells and therapeutic bispecific monoclonal antibodies.*

**Key words:** depletion therapy; depletion-restitution therapy; B-cells; plasma cells; bispecific antibodies; monoclonal antibodies.

**Contact:** Danil Alekseevich Dibrov; [dibrov995@gmail.com](mailto:dibrov995@gmail.com)

**For reference:** Lila AM, Maslyanskiy AL, Dibrov DA, Torgashina AV, Zotkin EG, Samsonov MYu. Depletion-restitution therapy for autoimmune rheumatic diseases. Part 1. Fundamental prerequisites and efficacy of modern treatment technologies: anti-B-cell drugs and CAR-T therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal* 2025;19(2):7–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-7-17

**Системные аутоиммунные ревматические заболевания,  
проблема иммунологической толерантности,  
основные клетки-эффекторы**

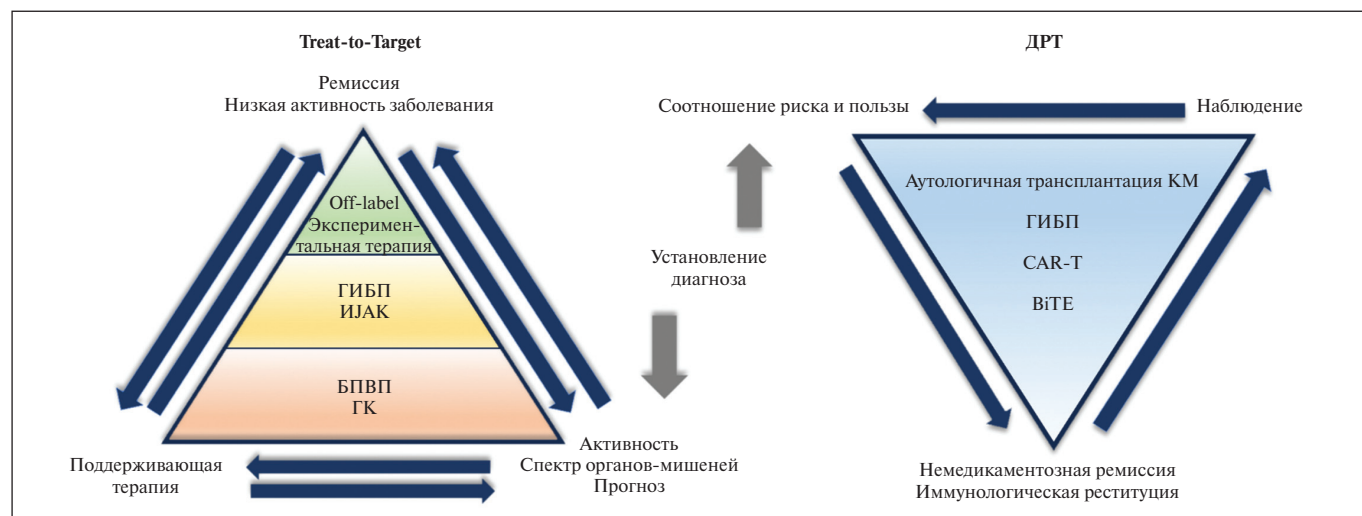
Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) представляют собой сложную междисциплинарную проблему современной медицины, что связано с их широкой распространенностью, клинико-иммунологической гетерогенностью, хроническим, инвалидизирующим течением и ограниченной эффективностью терапии. Фундаментальным звеном патогенеза нозологических форм этой группы является дисрегуляция иммунной системы, приводящая к нарушениям механизма центральной и периферической иммунологической толерантности [1, 2]. Последствиями становятся неконтролируемая активация эффекторного звена клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты и плазматические клетки) иммунитета, пролиферация аутореактивных клонов, формирование и персистенция клеток иммунологической памяти. При этом Т-, В- и плазматические клетки иммунологической памяти во взаимодействии с комплексом патогенных сигналов микроокружения обеспечивают стабильность и адаптивность формирующегося воспалительного процесса [3]. Эти изменения во многом определяют как хронический, прогрессирующий характер САРЗ, так и существенные сложности в достижении стойкой ремиссии заболеваний этой группы.

Современные режимы базисной терапии САРЗ, несмотря на определенные успехи, в целом характеризуются ограниченной эффективностью [4, 5]. Они во многом базируются на принципе «терапевтической пирамиды», впервые предложенном для лечения ревматоидного артрита (РА) [6, 7]. Титрование дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), переход при их недостаточной эффективности к лекарственным средствам с альтернативными механизмами действия, использование при резистентных формах различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или лекарственных комбинаций, при условии регулярного мониторингирования количественных показателей активности патологии и переносимости терапии (стратегия Treat-to-Target), в большинстве случаев обеспечивают контроль иммуновоспалительной активности заболеваний. Однако данный подход принципиально не решает проблему восстановления иммунологической толерантности, что диктует необходимость неопределенно длительного (зачастую пожизненного) лечения. Безусловно, подобный режим применения БПВП и особенно глюкокортикоидов (ГК) сопряжен с риском хронической иммуносупрессии и метаболических нарушений, который будет определяться не только разовыми, но и кумулятивными дозами лекарственных средств и продолжительностью их применения [8, 9].

Перспективной, но малоизученной опцией терапии САРЗ являются методы, основанные на массивном кратковременном цитотоксическом воздействии, приводящем к глубокой редукции патогенных аутореактивных клеточных клонов с последующей репопуляцией за счет «наивных» клеточных элементов и, соответственно, восстановлению механизмов толерантности и формированию безлекарственной ремиссии [10]. Для обозначения подобного подхода в отечественной и зарубежной литературе устоявшаяся терминология пока отсутствует, используются термины «деплеционная терапия», «пульс-терапия иммунного восстановления» (pulsed immune reconstitution therapy), «иммунная перезагрузка» и др. Мы предлагаем термин «деплеционно-реституционная терапия» – ДРТ [*depletion* (англ.) – опустошение, истощение; *restitutio ad integrum* (лат.) – восстановление до первоначального, полное восстановление]. Для достижения данного эффекта были разработаны различные схемы циклической высокодозной химиотерапии и терапии ГИБП, модификации аутологичной трансплантации стволовых клеток костного мозга (КМ) и в последние годы – терапия аутологичными модифицированными Т-клетками, экспрессирующими химерный

длительных периодов безлекарственной ремиссии (на протяжении нескольких лет; см. рисунок). Интересные данные представили М. Нескег и соавт. [14], которые посредством анализа транскриптома продемонстрировали существенные функциональные различия между циркулирующими В-клетками в периоды до деплеционной терапии и после репопуляции клеток, что подтверждало возможность достижения «иммунной перезагрузки».

Попытки использования аутологичной трансплантации стволовых клеток КМ при рефрактерных вариантах течения САРЗ, прежде всего рассеянного склероза и системной склеродермии (ССД), также показали многообещающие результаты в долгосрочной перспективе – достижение многолетней безлекарственной ремиссии, регресс или стабилизацию поражения органов-мишеней. Однако существенная стоимость метода, технические сложности, высокий риск развития инфекций, вторичных злокачественных опухолей, лекарственного поражения внутренних органов, связанный преимущественно с использованием высокодозной химиотерапии на этапе кондиционирования, все еще остаются значительным барьером для его широкого внедрения [15, 16].



Сравнение подходов к терапии САРЗ. ИЯК (Janus kinase inhibitors) – ингибиторы Янус-киназ; BiTE (bispecific T-cell engagers) – биспецифические молекулы-активаторы Т-клеток

Comparison of approaches to systemic autoimmune rheumatic diseases treatment. ИЯК – Janus kinase inhibitors; BiTE – bispecific T-cell engagers

генно-инженерный антиген-распознающий рецептор (chimeric antigen receptor, CAR) различной специфичности [11, 12].

Значительный опыт ДРТ был накоплен в лечении аутоиммунного демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы – рассеянного склероза. В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что непродолжительное циклическое применение кладрибина – высокоактивного цитостатического препарата, приводящего к стойкой и выраженной деплеции В-лимфоцитов, или алемтузумаба – гуманизированных моноклональных антител к CD52, маркеру, экспрессируемому широким кругом клеток иммунной системы, прежде всего зрелыми Т- и В-лимфоцитами, оказывало отчетливый болезнь-модифицирующий эффект [13]. Короткие курсы терапии этими препаратами, хотя и сопровождались риском развития нежелательных явлений (НЯ), прежде всего инфекций, однако зачастую позволяли достичь сверх-

Эффекторы гуморального звена иммунитета (В-клетки, плазматические клетки) как перспективные мишени ДРТ САРЗ

Центральное значение в иммунопатогенезе САРЗ принадлежит В-клеткам. Выживание, пролиферация и экспансия аутореактивных В-клеточных клонов связаны с нарушениями механизмов центральной и периферической толерантности и лежат в основе инициации, хронизации и прогрессирования самоподдерживающегося воспалительного процесса [1, 2, 17]. При этом патогенетическая роль В-клеток многогранна и включает в себя функции, как зависимые, так и не зависимые от синтеза аутоантител (аутоАТ).

К основным антителозависимым механизмам САРЗ относятся: собственно продукция патогенных аутоАТ, источниками которых являются потомки В-клеток различной степени зрелости (плазмобласты и плазматические клетки, в том числе длительно живущие), формирование иммунных комплексов, антителозависимая клеточно-опосредованная

цитотоксичность, стимуляция клеток иммунной системы и активация системы комплемента под влиянием Fcγ-рецептора (FcγR) [17, 18]. В основном независимыми от аутоАТ являются антигенпрезентирующая функция В-лимфоцитов, их участие в механизмах неоплазматического, синтез провоспалительных цитокинов, воздействие на Т-регуляторные клетки (T-reg) и, наконец, активация Т-клеток [18]. Широкий спектр биологических эффектов, опосредованных В-клетками, объясняет влияние анти-В-клеточной терапии не только на гуморальное, но и на клеточное звено иммунитета.

Наиболее изученной представляется роль В-клеток в патогенезе РА и системных заболеваний соединительной ткани. АутоАТ обнаруживаются у 70–80% пациентов с РА, основными представителями РА-специфических аутоАТ являются аутоАТ к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор – РФ – класса IgM) и циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [19, 20]. Показано, что IgM РФ и АЦЦП участвуют в формировании иммунных комплексов в синовиальной ткани с последующей стимуляцией макрофагов и синтезом провоспалительных цитокинов [21]. Уровень АЦЦП коррелирует с количеством клеток, имеющих В-клеточные рецепторы, специфичные к цитруллинированным белкам [22]. Основными субпопуляциями клеток, продуцирующими аутоАТ к цитруллинсодержащим белкам и/или экспрессирующих В-клеточный рецептор соответствующей специфичности, являются постгерминативные В-клетки памяти, плазмобласты и плазматические клетки [23]. В дальнейшем В-клетки мигрируют в синовиальную ткань, где под воздействием микроокружения в эктопических лимфоидных структурах проходят их стимуляцию и дифференцировка с последующим синтезом аутоАТ [24–26]. Так как у пациентов с развернутой стадией РА обнаруживаются АЦЦП не только класса IgG, но и IgM, то, вероятно, имеет место непрерывное обновление В-клеток в синовиальной ткани, обеспечивающее персистирование патологического процесса [27]. Патогенная роль АЦЦП при РА подтверждается экспериментальными данными, указывающими на вклад данных аутоАТ в механизмы деструкции суставов [28].

Решающее значение в патогенезе системной красной волчанки (СКВ) принадлежит эффекторам гуморального звена иммунитета, прежде всего В-лимфоцитам. Это заболевание ассоциировано с продукцией широкого спектра аутоАТ, главным образом к компонентам клеточных ядер (антиядерные антитела) и фосфолипидам. Продукция патогенных аутоАТ у больных СКВ связана с патологическим выживанием, активацией и пролиферацией аутореактивных В-клеток, нарушением сигнальных путей В-клеточного рецептора, толл-подобных рецепторов, PI3K/AKT и дисрегуляции BAFF, CD40, интерлейкина (ИЛ) 21 и ИЛ22 [29]. Избыточная секреция аутоАТ с последующим формированием иммунных комплексов вызывает хронический воспалительный процесс в тканях, в результате чего происходит повреждение внутренних органов.

Хорошо охарактеризована прямая патогенная роль многих ассоциированных с СКВ аутоАТ, в частности аутоАТ к двухцепочечной ДНК, в механизмах возникновения и прогрессирования люпус-нефрита, аутоАТ к форменным элементам крови как причины цитопений и аутоиммунного гемолиза, антифосфолипидных аутоАТ как эффекторов вторичного антифосфолипидного синдрома [30–32]. Иммунные комплексы, содержащие РНК и ДНК, за счет стимуляции толл-

подобных рецепторов способствуют гиперпродукции интерферонов I типа – ключевых цитокинов, универсальных участников патогенеза системных заболеваний соединительной ткани, прежде всего СКВ [33].

Не вызывает сомнений важное значение В-клеток в патогенезе ССД [34]. Так, у пациентов с этим заболеванием повышенное содержание В-клеток было обнаружено в биоптатах кожи и ткани легких [35, 36]. Как и при РА, наблюдалось формирование эктопических лимфоидных фолликулов в пораженных органах [37]. У больных ССД с прогрессирующим поражением легких в бронхоальвеолярной жидкости выявлено увеличение количества CD19+ клеток [38]. В целом у пациентов с ССД экспрессия CD19 оказалась на 20% выше, чем у здоровых лиц [39].

Антинуклеарные аутоАТ имеются более чем у 90% больных ССД. Охарактеризован широкий спектр ССД-специфических аутоАТ, важнейшими и наиболее распространенными среди которых являются аутоАТ к топоизомеразе I (анти-Sc170), белкам центромера (CENP A/B/C) и РНК-полимеразам I и III. Профиль аутоАТ связан с клиническими вариантами ССД (системная или лимитированная форма) и спектром поражения органов-мишеней, а уровни некоторых из них (анти-Sc170) – с активностью заболевания, однако их клиническая и патогенетическая роль в настоящее время окончательно не установлена [40].

Возможно, еще более важной является способность В-клеток участвовать в регуляции процессов фиброгенеза. Эти клетки являются ключевыми продуцентами многих провоспалительных и профиброгенных цитокинов, в частности ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β. В-клетки воздействуют на процессы поляризации и активации фибробластов и макрофагов, способствуя формированию их профибротических фенотипов [41–43]. Вклад В-клеток в патогенез патологического фиброза, а также болезнь-модифицирующий потенциал анти-В-клеточной терапии были убедительно продемонстрированы на модели ССД у лабораторных животных [43].

#### Современная анти-В-клеточная терапия.

##### Ритуксимаб и причины его ограниченной эффективности

Ключевое значение В-клеток в иммунопатогенезе САРЗ обуславливает повышенный интерес к использованию их деpleции в качестве терапевтического воздействия. Можно предполагать, что среди механизмов действия многих препаратов и методов, традиционно применяемых в ревматологической практике, важную роль может играть их влияние на гуморальное звено иммунитета. В клинических рекомендациях по лечению СКВ, ССД, болезни Шегрена (БШ), васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-АВ), при высокой степени активности этих заболеваний и поражении жизненно важных органов предлагается применение протоколов, включающих циклофосфамид, микофенолат мофетил и высокие дозы ГК [44]. Одним из важнейших механизмов терапевтического действия этих препаратов является интенсивное подавление субпопуляций В-клеток [45]. Терапия циклофосфамидом сопровождалась деpleцией общего количества лимфоцитов, наивных, двойных негативных и «непереключенных» В-клеток, а применение микофенолата мофетила – снижением содержания плазмобластов и плазматических клеток в периферической крови [45].



Перспективным подходом для расширения возможностей селективной деплеции В-клеток является репозиционирование лекарств, применяемых в онкогематологической практике, в частности ритуксимаба (РТМ), который является химерным моноклональным антителом к CD20-рецептору В-лимфоцитов, первоначально разработанным для терапии В-клеточных лимфом. В дальнейшем этот препарат был с успехом использован для лечения САРЗ, в частности резистентного РА. РТМ рассматривался в качестве варианта терапии, способного привести к эффективной деплеции пула аутореактивных В-клеток. Сенсационные результаты послужили основанием для проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по материалам которых РТМ был зарегистрирован к применению по нескольким показаниям, включая РА, гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит [46, 47]. В дальнейшем был накоплен внушительный опыт терапии РТМ многих САРЗ как по зарегистрированным показаниям, так и вне инструкции по применению (off-label), в частности у пациентов с СКВ, ССД, БШ и др. [48].

Назначение РТМ оказалось наиболее целесообразным при серопозитивном РА, особенно при наличии внесуставных проявлений [49, 50]. В метаанализе было показано, что РТМ сопоставим по эффективности с другими ГИБП — тоцилизумабом и абатацептом [51]. Согласно данным ряда регистров, назначение РТМ позволило достичь низкой активности или ремиссии примерно у 50% пациентов с РА [52–55]. В настоящее время применение РТМ широко распространено off-label при неэффективности стандартной терапии у больных СКВ [56–59], однако как минимум в 30% случаев препарат оказывался неэффективным [57, 58], а, по данным РКИ, терапия РТМ у пациентов с СКВ как без поражения почек, так и с люпус-нефритом не давала ожидаемого эффекта [60, 61]. В небольших клинических исследованиях РТМ продемонстрировал эффективность при диффузном варианте ССД, прежде всего в отношении поражения кожи и легких [62, 63]. В то же время в двойном слепом РКИ RECITAL РТМ не превосходил по эффективности циклофосфамид [64].

Таким образом, эффективность РТМ при РА и АНЦА-АВ представляется доказанной, также не вызывают сомнения сообщения о его позитивном действии при других САРЗ, что определяет перспективы применения этого препарата в качестве патогенетически обоснованного метода терапии данной группы заболеваний. Вместе с тем установлены пределы эффективности РТМ в лечении многих САРЗ. У подавляющего большинства пациентов его использование не позволяет индуцировать длительную ремиссию, в том числе безлекарственную. Поэтому после периода улучшения требуется повторное циклическое использование РТМ в связи с нарастанием активности болезни. Отсутствие истинного, стойкого эффекта «иммунной перезагрузки» косвенно доказывается отрицательным результатом сероконверсии. Так, у подавляющего большинства пациентов с САРЗ после цикла анти-В-клеточной терапии РТМ сохраняются патогенные аутоАТ (АЦЦП, антинуклеарные, антикардиолипидные и др.), которые служат маркером персистенции и репопуляции аутореактивных клеточных клонов [65–67]. Наконец, клиническая результативность РТМ, наблюдаемая при системных заболеваниях соединительной ткани, таких как СКВ, ССД, идиопатические воспалительные миопатии, БШ и др., оказывается недостаточной при антифосфолипидном синдроме.

Это определяет необходимость разработки новых, более эффективных методов лечения этих заболеваний, в частности различных вариантов ДРТ.

Проблема недостижения эффективной иммунной перезагрузки при использовании РТМ, по-видимому, может быть обусловлена рядом причин. Во-первых, немаловажную роль может играть динамическая вариативность экспрессии CD20, которая зависит от генетических и эпигенетических факторов [68]. Снижение экспрессии CD20 ассоциировалось с неэффективностью препаратов, нацеленных на этот белок. Так, ранее на примере В-клеточных лимфом было продемонстрировано, что назначение РТМ может выполнять роль фактора негативной селекции, способствуя формированию резистентной к нему субпопуляции В-клеток, которые не экспрессируют CD20 [69]. Во-вторых, препараты, нацеленные на CD20, не оказывают прямого действия на некоторые субтипы патогенных В-клеток и продуктов их дифференцировки, которые представляются важными участниками патогенеза САРЗ, — плазмобласты, плазматические клетки, некоторых клоны В-клеток памяти, прежде всего резиденты периферических тканей. Это закономерно связано с отсутствием экспрессии CD20 на поверхности данных клеток. В-третьих, использование РТМ, вызывающее достаточно глубокую деплецию пула В-клеток в периферической крови, не позволяет достичь полной их эрадикации в КМ и лимфатических узлах [70–72]. Также при САРЗ характерно формирование третичной лимфоидной ткани (новых лимфоидных фолликулов в тканях органов-мишеней), структуры которой менее доступны для воздействия ГИБП, что объясняется персистенцией воспалительной активности [73, 74]. Кроме того, одной из возможных причин недостаточного эффекта РТМ при системных заболеваниях, прежде всего СКВ, является то, что механизм деплеции В-клеток РТМ зависит от активации системы комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса, в то время как высокая клинико-лабораторная активность данных заболеваний часто ассоциирована с гипокомплементемией [75, 76].

#### Эволюция анти-В-клеточной и антиплазматической терапии

В настоящее время активно разрабатываются новые подходы для повышения эффективности анти-В-клеточной терапии САРЗ. Так, препарат анти-CD20 нового поколения, обинутумаб, продемонстрировал эффективность при СКВ в клиническом исследовании [77]. Основным преимуществом обинутумаба по сравнению с РТМ является достижение более глубокой деплеции В-клеток за счет антителозависимого механизма клеточной цитотоксичности и антителозависимого фагоцитоза [78]. Эта особенность препарата обусловлена структурой Fc-фрагмента, которая определяет повышение аффинности антител к FcγRIII эффекторных клеток [79].

Другим направлением повышения эффективности анти-В-клеточной терапии является выбор альтернативных целевых белков-мишеней. На сегодня наиболее перспективными мишенями представляются маркеры В-лимфоцитов и/или плазматических клеток (CD19, CD38) и антигена созревания В-клеток (В-cell maturation antigen, BCMA).

Белок CD19 — гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, являющийся важной составляющей сигнального комплекса В-клеточного рецептора, поскольку снижает порог его активации [80]. Этот маркер экспрессируется широким спектром В-лимфоцитов — от стадии пре-В-клеток

до ранних этапов дифференцировки плазматических клеток (плазмобластов) [80]. Однако необходимо отметить отсутствие экспрессии CD19 длительно живущими плазматическими клетками.

Более широкий по сравнению с CD20 профиль экспрессии на клетках и функциональное значение CD19 делают его перспективной мишенью анти-В-клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. В настоящее время моноклональные антитела, нацеленные на CD19, разработаны и разрешены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) к применению для терапии оптиконейромиелита (инебилизумаб) и В-клеточных лимфом (тафаситамаб). Оптиконейромиелит — воспалительное аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, протекающее с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга, для которого характерно наличие антител к аквапорину [81]. В исследовании N-MOmentum применение инебилизумаба у пациентов с оптиконейромиелитом статистически значимо по сравнению с плацебо увеличивало время до обострения заболевания [82]. Было показано, что инебилизумаб эффективен также у пациентов с предшествующим обострением оптиконейромиелита на фоне терапии РТМ [83]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 28 пациентов, были получены предварительные результаты, указывающие на эффективность данного препарата в лечении ССД и его хорошую переносимость [84]. У больных, получавших препарат, была достигнута децелляция В-лимфоцитов и плазмобластов, что сопровождалось улучшением показателей кожного счета Родмана. Также результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали эффективность инебилизумаба при IgG4-связанном заболевании с возможностью достижения ремиссии и отмены ГК [85].

Еще один маркер, который был с успехом использован в качестве мишени ДРТ у больных САРЗ, — белок CD38. Он представляет собой гликопротеин, который участвует в процессах активации, дифференцировки и пролиферации лимфоцитов [86]. CD38 наиболее активно экспрессируется в КМ и лимфатических узлах преимущественно Т-лимфоцитами, предшественниками В-клеток, В-клетками герминативных центров и в наибольшей степени плазматическими клетками [87]. Установлено, что при СКВ и РА экспрессия CD38 клетками крови у больных существенно выше, чем у здоровых лиц [88, 89]. У пациентов с РА повышенная экспрессия CD38 наблюдалась не только в периферической крови, но и в синовиальной ткани [90].

Даратумумаб, моноклональное антитело к CD38, которое в настоящее время разрешено к применению и активно используется в терапии больных множественной миеломой [91]. Несмотря на патогенетические предпосылки, данные о применении даратумумаба у пациентов с ревматическими заболеваниями немногочисленны. Так, в одноцентровом исследовании Т. Alexander и соавт. [92] назначение этого препарата 10 пациентам с резистентной СКВ в течение 9 мес способствовало снижению уровня антител к двуспиральной ДНК, а также индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K) с 12 до 4, индекса площади и тяжести кожной волчанки (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index, CLASI-A) с 6 до 0 и клинического индекса активности

болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI) с 11,5 до 0. При этом не зафиксировано тяжелых НЯ. В другом наблюдении терапия даратумумабом оказалась эффективной у 5 из 6 пациентов с тяжелым волчаночным нефритом, что сопровождалось снижением SLEDAI-2K с 10,8 до 3,6 в течение 12 мес. Это позволило уменьшить дозу ГК до 5 мг/сут [93]. Также было описано успешное применение даратумумаба у 2 пациентов с рефрактерной СКВ и волчаночным нефритом, гемолитической анемией и тромбоцитопенией, которым ранее требовались трансфузии компонентов крови [94]. Примечательно, что в приведенных описаниях серий случаев у пациентов до назначения даратумумаба была неэффективна или сопровождалась НЯ как стандартная терапия (азатиоприн, циклоспорин А, микофенолата мофетил, циклофосфамид, белимумаб), так и анти-В-клеточная терапия с применением препаратов off-label (РТМ, окрелизумаб и бортезомиб) [93, 94]. Вероятно, эффективность даратумумаба можно объяснить тем, что он воздействует и на Т-лимфоциты [91]. Кроме того, даратумумаб обладает не только цитотоксическим эффектом в отношении CD38+ клеток, но и иммуномодулирующими свойствами за счет изменения транспорта кальция в CD4+ с последующей коррекцией синтеза ИЛ2 [95].

BCMA — белок, экспрессируемый на мембранах зрелых В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток, представлен в организме в виде мембранной и растворимой форм. Он относится к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли. Физиологической функцией мембранной формы BCMA является рецепция основных факторов роста, регулирующих процессы выживания и пролиферации В-лимфоцитов, плазмобластов и плазматических клеток — фактора, активирующего В-клетки (B-cell activating factor, BAFF) и лиганда, индуцирующего пролиферацию А (A proliferation inducing ligand, APRIL), что является необходимым условием клеточного выживания [96]. Экспрессия BCMA неразрывно связана с процессами активации В-клеток, поэтому данный антиген локализован преимущественно на мембранах В-лимфоцитов, находящихся на поздних стадиях дифференцировки, включая субпопуляции В-клеток памяти, а также долгоживущих плазматических клеток, для которых опосредованный данным рецептором сигнальный механизм является ключевым, определяющим их дифференцировку и выживание.

На сегодняшний день имеются доказательства участия BCMA в патогенезе СКВ и РА. Так, у пациентов с СКВ экспрессия BCMA плазматическими клетками оказалась значимо выше, чем у лиц контрольной группы, а концентрация растворимой формы данной молекулы прямо коррелировала с активностью заболевания [97].

Сходным образом у больных РА отмечалось значимое повышение сывороточной концентрации растворимой формы BCMA, коррелировавшее с активностью иммунновоспалительного процесса. Было показано, что у данной группы пациентов BCMA также экспрессировался на поверхности фибробластоподобных синовиоцитов — клеток, оказывающих определяющее влияние на процессы деструкции костной и хрящевой ткани [98, 99].

Конъюгированное с цитотоксическим препаратом монотилауристатином-*F* моноклональное антитело белантамаб мафодотин, направленное против BCMA, также доказало свою эффективность у больных с резистентной к нескольким линиям терапии множественной миеломой и было одобрено к применению по данному показанию. Однако в связи с вы-

сокой токсичностью этого препарата для реализации анти-BCMA-подхода к лечению CAR3 более перспективным представляется использование моноклональных биспецифических антител, а также CAR-T-терапии.

#### **ДРТ: применение CAR-T-клеток и биспецифических моноклональных антител**

Использование CAR-T-клеток заданной специфичности — качественно новый подход, позволяющий добиться беспрецедентно эффективной деpleции клеток-мишеней в периферической крови и тканях организма, получивший название «CAR-T-клеточная терапия». Метод является в значительной степени универсальным, поскольку позволяет создавать широкий спектр цитотоксических клеток (в зависимости от клинической задачи), что определяется профилем мишени сконструированного *de novo* антиген-распознающего рецептора. Терапия CAR-T-клетками представляет собой длительный, многоступенчатый технологический процесс, основные этапы которого заключаются в изготовлении вирусного вектора, кодирующего CAR требуемой специфичности, извлечении Т-клеток пациента в ходе процедуры лейкафереза, их модификации (трансфекции) с помощью созданного вектора *in vitro*, что приводит к изменению их антигенной специфичности за счет экспрессии химерного антигенного рецептора, проведении цикла лимфодеплеции (обычно с помощью комбинации циклофосфида и флударабина), что требуется для освобождения гемопоэтической «ниши», необходимой для приживания и экспансии CAR-T-клеточного клона. Процедура завершается инфузией суспензии CAR-T в организм реципиента [17]. Модифицированные клетки, экспрессирующие новые антиген-распознающие рецепторы, эффективно репопулируют *in vivo* и реализуют эффекторные (цитотоксические) функции, что позволяет добиться глубокой деpleции запрограммированных клеток-мишеней. Данный метод первоначально разрабатывался для лечения резистентных к терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, что определило использование химерных антигенных рецепторов, специфичных к CD19-антигену. При этом уже первые клинические исследования продемонстрировали беспрецедентную эффективность метода, и он стал неотъемлемой частью арсенала онкогематологов. В дальнейшем на основе данной технологии были разработаны варианты векторов, кодирующих CAR к другим мишеням — CD20, CD22, CD33, BCMA и др., что позволило расширить перечень показаний для применения CAR-T-клеточной терапии в онкогематологической практике.

CAR-T-терапия, безусловно, является одним из наиболее перспективных подходов к лечению широкого спектра онкологических заболеваний, однако ее применение сопряжено с рядом проблем: длительный (несколько недель) период изготовления персонализированного CAR-T-клеточного конструктора; логистические трудности, обусловленные необходимостью доставки суспензии лимфоцитов пациента (или его самого) в крупные, хорошо оснащенные центры для реализации этапов трансфекции, культивирования и наращивания клеточной биомассы; токсичность (в том числе генотоксичность) используемых в протоколе лимфодеплеции химиопрепаратов, а также высокая стоимость данной технологии.

Отдельной проблемой, связанной с использованием CAR-T-терапии, остается существенный риск развития

осложнений. Высокая цитолитическая и цитокин-продуцирующая активность CAR-T-клеток определяет развитие ряда НЯ, в том числе жизнеугрожающих: синдрома лизиса опухоли, высвобождения цитокинов, который развивается у 50–90% пациентов после данной терапии, а также синдрома нейротоксичности (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), обусловленного иммунными эффекторными клетками, частота которого достигает 20–60%. В более отдаленные сроки проведение CAR-T-клеточной терапии может осложняться развитием цитопенического синдрома, гипо- или даже агаммаглобулинемии, а также различных инфекций (в 28–48% случаев) [17]. Наконец, существует потенциальный риск злокачественной трансформации трансфицированного клона с возникновением Т-клеточных лимфом. К настоящему времени описано 26 случаев вызванных CAR-T-терапией Т-клеточных неоплазий, в связи с этим FDA обязало производителей препаратов вирусных векторов, предназначенных для производства соответствующих клеточных линий, внести обязательное предупреждение (black box) в инструкции по их применению [100].

В последние годы были опубликованы экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о потенциальной возможности достижения стойкой, длительной безлекарственной ремиссии и, возможно, даже выздоровления как минимум части больных с аутоиммунными заболеваниями, включая и наиболее тяжелые варианты ревматической патологии. Пока же немногочисленные описания отдельных клинических случаев и серии наблюдений, посвященные применению CAR-T-клеток, в основном экспрессирующих химерные антиген-распознающие рецепторы к CD19- или BCMA-антигенам, в качестве «терапии спасения» у пациентов с рефрактерными прогрессирующими жизнеугрожающими CAR3 (СКВ, идиопатические воспалительные миопатии, ССД, АНЦА-АВ), демонстрируют впечатляющие результаты. Согласно опубликованным данным, использование этого метода характеризовалось практически универсальной эффективностью при лечении наиболее тяжелой категории пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, позволяя добиться стойкой безлекарственной ремиссии, сохранявшейся, как правило, на момент публикации данных 1 год и более [12]. Исчерпывающие данные о современном состоянии и перспективах CAR-T-клеточной терапии CAR3 были представлены в обзоре Е.Л. Насонова и соавт. [17].

#### **Заключение**

Таким образом, клиническая эффективность CAR-T-клеточной терапии CAR3 не только обеспечила новые доказательства перспективности деpleционно-реституционного подхода, но и позволила дополнительно подтвердить использование клеток-эффекторов гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, плазмобласты и плазмциты) в качестве оптимальных мишеней подобной терапии. Предварительные данные указывают на лучший профиль безопасности при применении данной методики в лечении аутоиммунных, в том числе ревматических заболеваний, по сравнению с онкологическими, что во многом связывают с меньшим объемом подлежащего элиминации пула клеток. В настоящее время инициирована серия РКИ, которые позволят более точно раскрыть потенциал данной технологии в ревматологии.

В перспективе безопасность CAR-T-клеточной терапии может быть повышена с помощью внедрения особых мо-



дификаций химерных рецепторов, содержащих такие ауто-антигены, как Chimeric AutoAntibody Receptor (CAAR) cells, а также рекомбинантные варианты Т-клеточных рецепторов с эпитопами аутоантигенов (Chimeric Autoantigen-T Cell Receptor, CATCR). Данные конструкции открывают возможность таргетно элиминировать лишь аутореактивные популяции иммунокомпетентных клеток, снижая риск развития синдрома высвобождения цитокинов, ICANS и иммуносупрессии. Однако крайне высокая стоимость, техническая сложность и высокий риск осложнений, неизбежно

сопутствующих применению различных модификаций CAR-T-клеток, определяют растущий интерес к разработке альтернативных, более простых в производстве, унифицированных препаратов, которые также могут быть использованы как вариант ДРТ CAR3.

Одним из наиболее многообещающих подходов представляется создание и применение лекарственных препаратов на основе биспецифических антител [101]. Этот вариант терапии будет более подробно рассмотрен в нашей следующей публикации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология 2018;56(5): 539-548. [Nasonov EL. Prospects of anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018;56(5):539-548. (In Russ.)].
2. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol*. 2021 Feb;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542. Epub 2020 Nov 15.
3. Maschmeyer P, Chang HD, Cheng Q, et al. Immunological memory in rheumatic inflammation — a roadblock to tolerance induction. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 May;17(5):291-305. doi: 10.1038/s41584-021-00601-6. Epub 2021 Apr 6.
4. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-3627. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8. Epub 2022 Aug 16.
5. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reategui-Sokolova C, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med*. 2021 Sep;8(1):e000542. doi: 10.1136/lupus-2021-000542.
6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
7. Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Dec;20(12):760-769. doi: 10.1038/s41584-024-01169-7. Epub 2024 Oct 24.
8. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Feb;7(1):e001235. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001235.
9. Nguyen Y, Costedoat-Chalumeau N. Serious infections in patients with systemic lupus erythematosus: how can we prevent them? *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e245-e246. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00096-6.
10. Ramirez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024 Jul;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8. Epub 2024 Jun 5.
11. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jul;57(7):1055-1062. doi: 10.1038/s41409-022-01702-w. Epub 2022 May 16.
12. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023 Nov 25;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1. Epub 2023 Sep 22.
13. Sorensen PS, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 28;12: 1756286419836913. doi: 10.1177/1756286419836913. eCollection 2019.
14. Hecker M, Fitzner B, Boxberger N, et al. Transcriptome alterations in peripheral blood B cells of patients with multiple sclerosis receiving immune reconstitution therapy. *J Neuroinflammation*. 2023 Aug 2;20(1):181. doi: 10.1186/s12974-023-02859-x.
15. Muthu S, Jeyaraman M, Ranjan R, Jha SK. Remission is not maintained over 2 years with hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *World J Biol Chem*. 2021 Nov 27;12(6):114-130. doi: 10.4331/wjbc.v12.i6.114.
16. Bagnato G, Versace AG, La Rosa D, et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Cells*. 2022 Mar 1; 11(5):843. doi: 10.3390/cells11050843.
17. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. Научно-практическая ревматология 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR-T cells: 20 years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2024;62(3):262-279. (In Russ.)].
18. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ и др. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34. [Maslyanskii AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B-cell therapy of autoimmune diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007; 9(1):15-34. (In Russ.)].
19. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
20. Маслянский АЛ, Лапин СВ, Мазинг АВ и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):20-24. [Maslyanskii AL, Lapin SV, Mazing AV, et al. Diagnostic significance of serological markers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(5):20-24. (In Russ.)].
21. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-294. (In Russ.)].
22. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6): 1170-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182. Epub 2015 Jun 1.
23. Kerkman PF, Rombouts Y, van der Voort EI, et al. Circulating plasmablasts/plasmacells as a source of anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1259-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202893. Epub 2013 Apr 26.
24. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Ectopic lymphoid structures support on-



- going production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.* 2009 Jan 13;6(1):e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001.
25. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75(10):1866-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356. Epub 2015 Dec 9.
26. Kerkman PF, Kempers AC, van der Voort EI, et al. Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2201-2207. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208554. Epub 2016 Apr 11.
27. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):148-163. doi: 10.1111/imr.12829. Epub 2019 Dec 16.
28. Steffen U, Schett G, Bozec A. How Autoantibodies Regulate Osteoclast Induced Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2019 Jul 3;10:1483. doi: 10.3389/fimmu.2019.01483. eCollection 2019.
29. Nie Y, Zhao L, Zhang X. B Cell Aberrance in Lupus: the Ringleader and the Solution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Apr;62(2):301-323. doi: 10.1007/s12016-020-08820-7. Epub 2021 Feb 3.
30. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis – the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol.* 2015 Sep 15;6:475. doi: 10.3389/fimmu.2015.00475. eCollection 2015.
31. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015 Mar 3;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078. eCollection 2015.
32. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив 2023;95(5):367-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'ev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(5):367-374. (In Russ.)].
33. Lovgren T, Eloranta ML, Kastner B, et al. Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic lupus erythematosus autoantigen- and Sjogren's syndrome autoantigen-associated RNA. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1917-27. doi: 10.1002/art.21893.
34. Melissaropoulos K, Iliopoulos G, Sakkas LI, Daoussis D. Pathogenetic Aspects of Systemic Sclerosis: A View Through the Prism of B Cells. *Front Immunol.* 2022 Jun 23;13:925741. doi: 10.3389/fimmu.2022.925741. eCollection 2022.
35. Fleischmajer R, Perlsh JS, Reeves JR. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum.* 1977 May;20(4):975-84. doi: 10.1002/art.1780200410.
36. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):3167-8. doi: 10.1002/art.22847.
37. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984 Jun;27(6):645-53. doi: 10.1002/art.1780270607.
38. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J.* 2012 Jan;6(1):9-17. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00228.x. Epub 2010 Nov 25.
39. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol.* 2000 Dec 1;165(11):6635-43. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6635.
40. Лазарева НМ, Лапин СВ, Мазинг АВ, et al. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; (12):12-17. [Lazareva NM, Lapin SV, Mazing AV, et al. Optimization of the complex of serological methods for the diagnosis of systemic connective tissue diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011;(12):12-17. (In Russ.)].
41. Dumoitier N, Chaigne B, Regent A, et al. Scleroderma Peripheral B Lymphocytes Secrete Interleukin-6 and Transforming Growth Factor beta and Activate Fibroblasts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1078-1089. doi: 10.1002/art.40016.
42. Francois A, Chatelus E, Wachsmann D, et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 28;15(5):R168. doi: 10.1186/ar4352.
43. Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, et al. B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov;73(11):2086-2095. doi: 10.1002/art.41798. Epub 2021 Sep 28.
44. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].
45. Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 3;17(1):92. doi: 10.1186/s13075-015-0603-8.
46. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31(11):1493-9. doi: 10.1007/s00296-010-1526-y. Epub 2010 May 16.
47. Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2022 Dec 6;11(12):1767. doi: 10.3390/biology11121767.
48. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019 Sep 6;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990. eCollection 2019.
49. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117. Epub 2012 Jun 11.
50. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.
51. Pugliesi A, de Oliveira AB, Oliveira AB, et al. Compared efficacy of rituximab, abatacept, and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or TNF inhibitors agents: a systematic review and network meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2023 Jul 6;63(1):30. doi: 10.1186/s42358-023-00298-z.
52. Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология 2019;57(3):274-279. [Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL Register of Rheumatoid Arthritis patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2019; 57(3):274-279. (In Russ.)].
53. De Keyser F, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis registry. *J Rheumatol.* 2014 Sep; 41(9):1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279. Epub 2014 Aug 15.
54. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior

- Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA Registry. *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043. Epub 2015 May 1.
55. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 26;16(2):R80. doi: 10.1186/ar4521.
56. Shah K, Cragg M, Leandro M, Reddy V. Anti-CD20 monoclonal antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Biologicals*. 2021 Jan;69:1-14. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.11.002. Epub 2020 Dec 4.
57. Roveta A, Parodi EL, Brezzi B, et al. Lupus Nephritis from Pathogenesis to New Therapies: An Update. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 18;25(16):8981. doi: 10.3390/ijms25168981.
58. Tanaka Y, Nakayama S, Yamaoka K, et al. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 3;33(1):145-153. doi: 10.1093/mr/roac007.
59. Li K, Yu Y, Gao Y, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Apr 4;13:859380. doi: 10.3389/fimmu.2022.859380. eCollection 2022.
60. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
61. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
62. Гарзанова ЛА. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2023;61(4):466-474. [Garzanova LA. Rituximab in the treatment of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2023;61(4):466-474. (In Russ.)].
63. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550.
64. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9. Epub 2022 Nov 11.
65. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 13;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z.
66. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA, et al. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):384-396. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010. Epub 2017 May 5.
67. Youkhana K, Heiling H, Deal A, Moll S. The Effect of Rituximab on Antiphospholipid Titers in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *TH Open*. 2023 Jul 5;7(3):e191-e194. doi: 10.1055/s-0043-1770784. eCollection 2023 Jul.
68. Tomita A. Genetic and Epigenetic Modulation of CD20 Expression in B-Cell Malignancies: Molecular Mechanisms and Significance to Rituximab Resistance. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):89-99. doi: 10.3960/jsrlt.56.89.
69. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4885-93. doi: 10.1182/blood-2008-08-175208. Epub 2009 Feb 26.
70. Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1075-1085. doi: 10.1093/rheumatology/key428.
71. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1503-11. doi: 10.1111/ajt.12220. Epub 2013 Apr 9.
72. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R123. doi: 10.1186/ar2789. Epub 2009 Aug 17.
73. Teng YK, Levarht EW, Toes RE, et al. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1011-6. doi: 10.1136/ard.2008.092791. Epub 2008 Jul 22.
74. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960. Epub 2007 Oct 26.
75. Kennedy AD, Beum PV, Solga MD, et al. Rituximab infusion promotes rapid complement depletion and acute CD20 loss in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol*. 2004 Mar 1;172(5):3280-8. doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3280.
76. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3900-8.
77. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920. Epub 2021 Oct 6.
78. Mossner E, Bruncker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402. doi: 10.1182/blood-2009-06-225979. Epub 2010 Mar 1.
79. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):324-356. doi: 10.1007/s12325-016-0451-1. Epub 2016 Dec 21.
80. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0.
81. Wingerchuk DM, Lennon VA, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
82. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
83. Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103352. doi: 10.1016/j.msard.2021.103352. Epub 2021 Oct 26.
84. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 7;18(1):131. doi: 10.1186/s13075-016-1021-2.
85. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2024 Nov 14. doi: 10.1056/NEJMoa2409712. Online ahead of print.

86. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*. 2008 Jul;88(3):841-86. doi: 10.1152/physrev.00035.2007.
87. Wardowska A, Komorniczak M, Skonieczka A, et al. Alterations in peripheral blood B cells in systemic lupus erythematosus patients with renal insufficiency. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106451. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106451. Epub 2020 Apr 2.
88. Lugar PL, Love C, Grammer AC, et al. Molecular characterization of circulating plasma cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(9):e44362. doi: 10.1371/journal.pone.0044362. Epub 2012 Sep 21.
89. Cole S, Walsh A, Yin X, et al. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 2; 20(1):85. doi: 10.1186/s13075-018-1578-z.
90. Chang X, Yue L, Liu W, et al. CD38 and E2F transcription factor 2 have uniquely increased expression in rheumatoid arthritis synovial tissues. *Clin Exp Immunol*. 2014 May; 176(2):222-31. doi: 10.1111/cei.12268.
91. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016 Jun 30;9(1):51. doi: 10.1186/s13045-016-0283-0.
92. Alexander T, Ostendorf L, Zernicke J, et al. LBA0007 Safety and efficacy of daratumumab in systemic lupus erythematosus – a single-center phase 2 open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(Suppl 1):237-238. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.LBA26.
93. Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2041-2047. doi: 10.1038/s41591-023-02479-1. Epub 2023 Aug 10.
94. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1149-1155. doi: 10.1056/NEJMoa2023325.
95. Katsuyama E, Humbel M, Suarez-Fueyo A, et al. CD38 in SLE CD4 T cells promotes Ca(2+) flux and suppresses interleukin-2 production by enhancing the expression of GM2 on the surface membrane. *Nat Commun*. 2024 Sep 27;15(1):8304. doi: 10.1038/s41467-024-52617-7.
96. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 15;19(8):2048-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422. Epub 2013 Jan 23.
97. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sanchez CA, Cruz A, et al. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2020 Apr 10;10(1):6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0.
98. Rodriguez-Carrio J, Alperi-Lopez M, Lopez P, et al. Profiling of B-Cell Factors and Their Decoy Receptors in Rheumatoid Arthritis: Association With Clinical Features and Treatment Outcomes. *Front Immunol*. 2018 Oct 11;9:2351. doi: 10.3389/fimmu.2018.02351. eCollection 2018.
99. Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, et al. Rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells express BCMA and are stimulated by APRIL. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3554-63. doi: 10.1002/art.22929.
100. Verdun N, Marks P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2024 Feb 15;390(7):584-586. doi: 10.1056/NEJMp2400209. Epub 2024 Jan 24.
101. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.02.2025/05.04.2025/07.04.2025

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы 125020501434-1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was performed as a part of the basic scientific topic 125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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