



ПИРоговский университет

АКТОВАЯ РЕЧЬ

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ АУТОИММУНИТЕТА В МЕДИЦИНЕ

Насонов Евгений Львович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

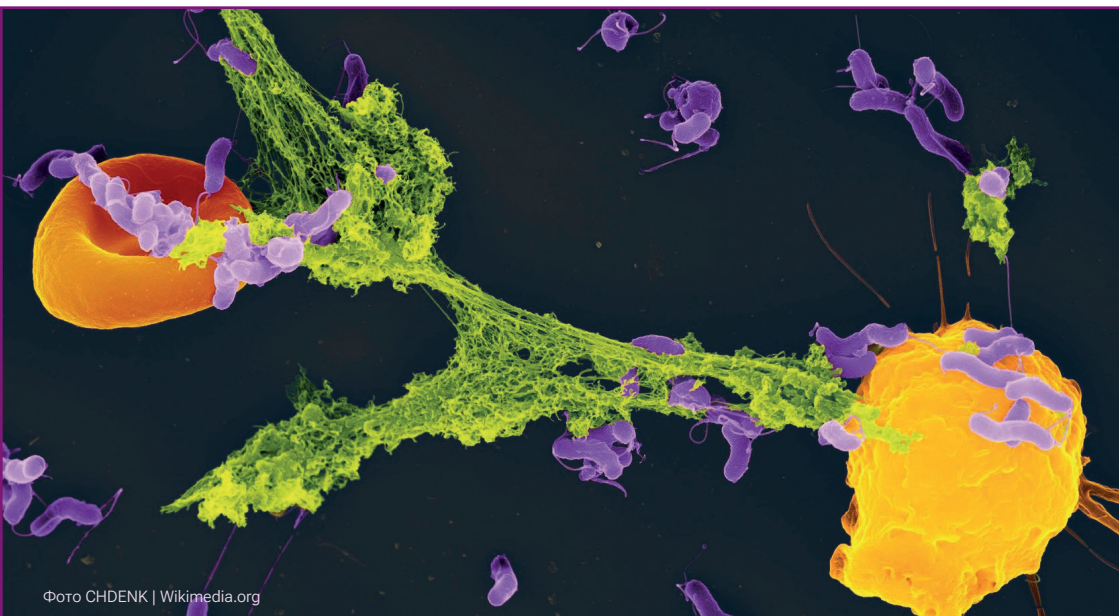


Фото CHDENK | Wikimedia.org

МОСКВА, 2026

Жизнь и состояние здоровья человека критически зависят от сбалансированного функционирования иммунной системы: «слабый» иммунный ответ создает предпосылки для развития инфекций и злокачественных новообразований, а слишком «сильный» — воспалительных заболеваний. В свою очередь воспаление относится к числу фундаментальных защитных механизмов организма млекопитающих, направленных на поддержание гомеостаза, функциональной и структурной целостности органов и тканей. Однако, длительное воздействие потенциально вредных факторов (инфекция, ксенобиотики, стрессорные воздействия, нарушение питания, дисбиоз и др.), может индуцировать неконтролируемую активацию клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, приводя к хронизации воспаления, и, как следствие, нарушению ремоделирования и повреждению тканей. Хроническое воспаление составляет патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как «воспалительные» заболевания или иммуноопосредованные воспалительные заболевания (ИВЗ). Недавние исследования в области палеогеномики свидетельствуют о том, что, начиная с периода неолита наблюдается «положительная» естественная селекция мутаций генов врожденного иммунитета в направлении резистентности к инфекции, но нарастанию «чувствительности» к развитию воспалительной патологии. В 2022 году шведский биолог Сванте Пэабо, которого считают отцом палеогенетики, стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса: аутоиммунитет и аутовоспаление. Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета, приводящая к стерильному воспале-

нию. Универсальное последствие аутоиммунитета и аутовоспаления — повреждение тканей, ведущее к необратимому нарушению функции внутренних органов.

Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаление — не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (непрерывность при многообразии элементов), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа.

Основоположителем учения об аутоиммунитете считается Пауль Эрлих, который в 1908 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине (совместно с Ильей Мечниковым) за фундаментальные исследования в области иммунологии, в частности, за разработку теории гуморального иммунитета (теория «боковых цепей», термины антиген и антитело) и концепцию аутоиммунитета — «страх самоотравления» (*horror autotoxicus*).

Позднее Фрэнк Макфарлейн Бернет (лауреат Нобелевской премии, 1960), разработал клонально-селекционную теорию иммунитета, согласно которой аутоиммунитет связан с нарушениями механизмов распознавания «свой–чужой», при которых запретные клоны лимфоцитов начинают атаковать собственные ткани организма.

В России наибольший вклад в становление учения об аутоиммунитете внесли академики А.И. Нестеров, Е.М. Тареев, В.А. Насонова, Р.В. Петров, профессора А.И. Сперанский и А.М. Поверенный и многие другие, заложившие теоретические основы диагностики и терапии аутоиммунных ревматических болезней.

Согласно общепринятой классификации в рамках континуума аутоиммунной и аутовоспалительной патологии выделяют следующие основные группы заболеваний и синдромов (рис. 1):

- моногенные аутовоспалительные заболевания;
- полигенные аутовоспалительные заболевания;
- полигенные ИВЗ со «смешанным паттерном»;
- полигенные аутоиммунные заболевания: органонеспецифические (системные), органоспецифические;
- моногенные аутоиммунные заболевания.

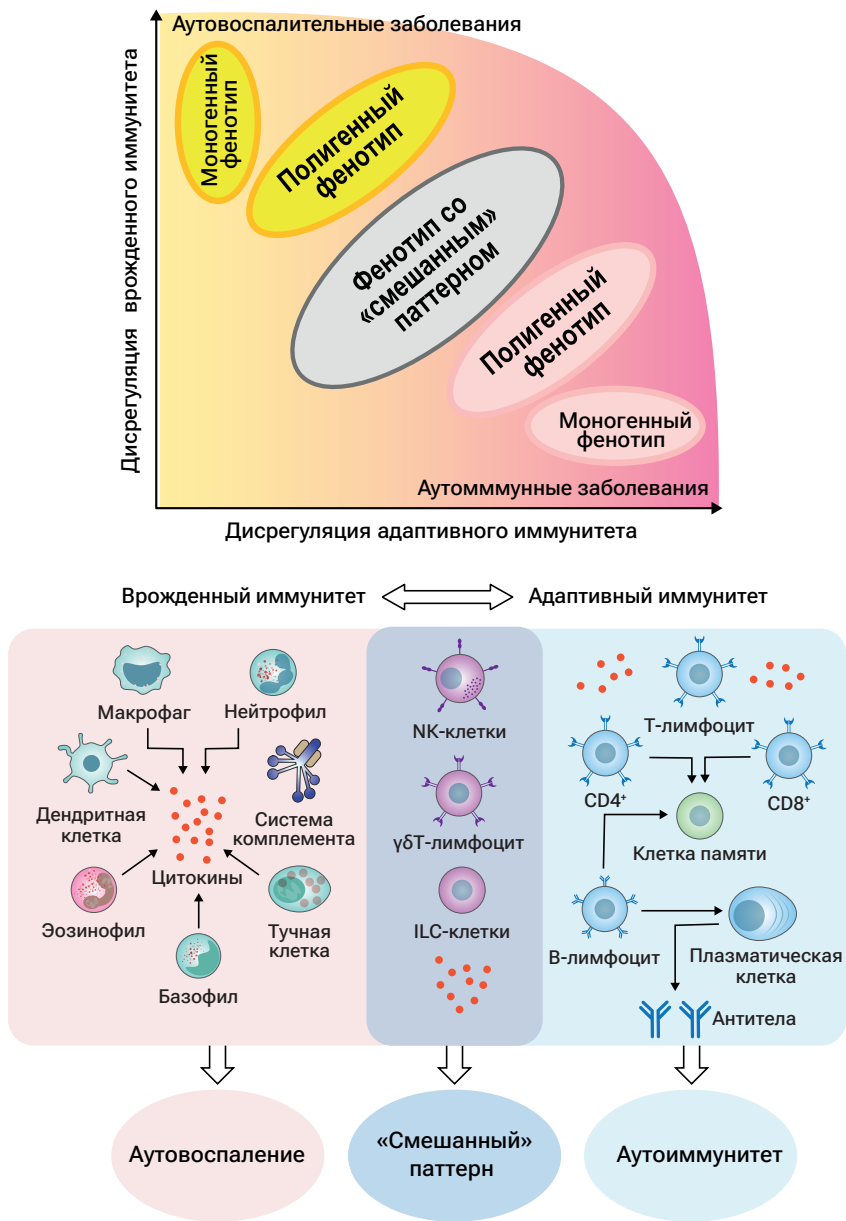


Рис. 1. Континуум аутоиммунитета и аутовоспаления

ILC — лимфоидные клетки врожденного иммунитета, NK — естественные киллеры

Следует напомнить, что одной из фундаментальных характеристик иммунной системы является состояние иммунной (иммунологической) толерантности, контролирующей реактивность Т- и В-клеток против аутоантигенов. В поддержании иммунной толерантности участвуют центральные и периферические механизмы, детально рассмотренные в серии обзоров. Отметим, лишь, что один из критических компонентов нарушения периферической толерантности связан с функциональными дефектами так называемых Т-регуляторных (T_{reg}) клеток, биологическим маркером которых является экспрессия фактора транскрипции FoxP3 (forkhead box P3). Примечательно, что в октябре 2025 года Нобелевской премии по физиологии и медицине были удостоены Мэри Бранкоу (Mary Brunkow), Фред Рамсделл (Fred Ramsdel) и Симон Сакагути (Shimon Sakaguchi) за открытие механизма периферической иммунной толерантности, связанного с T_{reg} и FoxP3, что создало предпосылки для разработки новых подходов к терапии аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований.

В широком смысле слова аутоиммунитет рассматривается как мультифакториальный процесс, связанный с активацией приобретенного Т-клеточного (Th1-, Th17-типов) и В-клеточного иммунного ответа, реализующегося с участием цитокинов, других системных, паракринных и аутокринных медиаторов иммунного ответа и воспаления (факторов роста, простагландинов и лейкотриенов, металлопротеиназ и др.), посттрансляционных факторов (РНК-связывающих белков, некодирующих РНК, включая микроРНК) и сигнальных путей, таких как JAK/STAT (janus kinase/signal transducer and activator of transcription), NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MAPK (mitogen-activated protein kinase), PI3K (phosphoinositide 3-kinases), регулирующих цитокин-зависимую активацию клеток иммунной системы. Развитие аутоиммунной патологии определяется комплексным сочетанием генетически детерминированных и эпигенетических дефектов иммунитета, нарушений метаболизма иммунных клеток, в первую очередь, функции митохондрий, в сочетании с недостаточно изученными стохастическими событиями, ведущими к «дисбалансу» регулятор-

ных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные (триггерные) факторы внешней среды.

Аутоиммунные заболевания — фенотипически гетерогенные клиничко-иммунологические состояния (синдромы), для которых характерно развитие как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразие вариантов течения и прогрессирования, ответа на противовоспалительную терапию и тяжести коморбидной патологии (рис. 2).

К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), антифосфолипидный синдром (АФС), идиопатические



Рис. 2. Общие характеристики аутоиммунных болезней (по Anaya J-M., Beltran S. — J Trans Autoimmun., 2023 в модификации)

воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит — ПМ/ДМ), и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), а к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям — сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз и формы аутоиммунной патологии центральной и периферической нервной системы. Поскольку гиперпродукция патогенетически значимых аутоантител нередко выявляется при аутовоспалительных болезнях (или «серонегативных» субтипах САРЗ), а черты аутовоспалительной патологии (полиморфизм генов врожденного иммунитета, активация инфламмасом и др.) — при САРЗ, особый интерес представляют заболевания со «смешанным паттерном». К ним, в частности, можно отнести так называемые МНС-I (major histocompatibility complex class I)-опатии, ассоциирующиеся с носительством HLA класса I и активацией оси интерлейкинов (ИЛ)-17/23 (псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, увеит).

Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины. В начале XXI века отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции. По данным широкомасштабного популяционного эпидемиологического исследования (n = 22009375) общая частота 19 наиболее частых аутоиммунных заболеваний составила 10,2 % (13,1 % у женщин и 7,4 % у мужчин), у трети пациентов одновременно выявляется более одного аутоиммунного заболевания. Наряду с высокой распространенностью, социальная значимость аутоиммунных заболеваний определяется неблагоприятным жизненным прогнозом, связанным с быстрым необратимым нарушением функции жизненно важных органов и развитием коморбидной патологии. Аутоиммунные заболевания — ведущая причина преждевременной летальности у женщин, моложе 65 лет. В целом, затраты на лечение пациентов с аутоиммунной патологией сопоставимы со стоимостью онкологических и кардиоваскулярных заболеваний.

Одной из характерных черт аутоиммунной патологии является «полиаутоиммунитет», суть которого заключается в склон-

ности к развитию нескольких аутоиммунных заболеваний — так называемый очевидный полиаутоиммунитет или гиперпродукция аутоантител с различной специфичностью в отсутствии клинических проявлений — латентный полиаутоиммунитет у одного больного.

Важное направление в изучении аутоиммунных заболеваний связано с разработкой концепции стадийности аутоиммунного патологического процесса, в рамках которого выделяют несколько фаз:

- генетическая предрасположенность;
- «доброкачественный» (латентный) аутоиммунитет;
- преклинический аутоиммунитет;
- аутоиммунные заболевания;
- постклинический аутоиммунитет.

Особый интерес представляет стадия преклинического аутоиммунитета, которая определяется как период времени, в течении которого развитие аутоиммунных нарушений (гиперпродукция аутоантител и другие нарушения иммунитета) не сопровождается появлением клинических симптомов заболевания. Дополнительно выделяют состояния, определяемые как «неполные» аутоиммунные синдромы, при которых спектр клинических проявлений недостаточен для постановки диагноза определенного аутоиммунного заболевания. Изучение стадийности аутоиммунитета представляет особый интерес, связанный с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов нарушения иммунологической толерантности к аутоантигенам.

Генетическая предрасположенность

Изучение генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям включает несколько направлений:

- семейно-генетические исследования, выявившие высокий риск аутоиммунной патологии у кровных родственников пациентов;
- в рамках GWAS (genome-wide association studies) изучение связей с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP от

single-nucleotide polymorphism) генов, участвующих в регуляции приобретенного иммунитета: HLA (human leukocyte antigens), ERA1/2 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1/2), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), JAK/STAT, врожденного иммунитета (инфламмосомы и др.) и воспаления: сигнальные пути интерферона (ИФН), Toll-подобные рецепторы (TLR от toll-like receptors), полиморфизм генов Fc-рецепторов иммунных клеток и компонентов комплемента, Notch-сигнализации, иммунометаболизма.

При аутоиммунных заболеваниях идентифицировано более 100 генетических локусов, ассоциирующихся в большей степени с развитием аутоиммунной патологии в целом, чем с конкретным аутоиммунным заболеванием.

Центральную роль в реализации генетической предрасположенности к аутоиммунитету играет система HLA, участвующая в презентации аутоантигенов Т-клеткам антиген-презентирующими клетками (АПК). Полагают, что «чувствительность» к аутоиммунитету соответствует «мультигенной» модели, в рамках которой взаимодействие нескольких генетических компонентов, оказывает глобальное влияние на презентацию аутоантигенов, активацию приобретенного и врожденного иммунитета, синтез и сигнализацию медиаторов воспаления. Одним из генов, не связанных с HLA, ассоциированных с развитием аутоиммунитета, — PTPN22, участвующий в В-клеточной сигнализации, опосредованной рецепторами Т- и В-клеток.

Мутации одного гена также могут приводить к развитию САРЗ. Например, дефицит С1q и С4А компонентов комплемента связан с развитием СКВ и, вероятно, определяется нарушением клиренса стареющих клеток, стимулирующих синтез аутоантител. Ведутся исследования значения генов, кодирующих ферменты (ДНКаза), участвующих в деградации нуклеиновых кислот (НК), дефекты которых способствуют накоплению ДНК и РНК и последующему взаимодействию с цитоплазматическими «сенсорами» нуклеиновых кислот, индуцирующих синтез антинуклеарных (ядерных) аутоантител (АНА). Мутации генов ИФН типа I ассоциированы с развитием моногенной интерферопатии типа I, спектр клинических проявлений которой

напоминает СКВ. Генетические мутации могут индуцировать Т-клеточные механизмы аутоиммунитета. Мутация гена AIRE (autoimmune regulator) ассоциируется с развитием синдрома APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), а мутация FoxP3 — с синдромом IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked).

Выявлены полиморфизмы и других генов, участвующих в функционировании Трег, связанных с развитием аутоиммунного синдрома, получившего название «трегопатия».

Важнейшая особенность генетики аутоиммунной патологии — то, что 90 % генетических вариантов локализованы в некодирующих областях генома, в первую очередь в энхансерах и регулирующих элементах, а не в участках, кодирующих синтез белков. Это дает основание предположить, что предрасположенность к аутоиммунной патологии связана с нарушением регуляции транскрипции, а не функции белков. Дополнительную роль могут играть эпигенетические нарушения (метилирование ДНК, модификация гистона) и микроРНК, модифицирующие экспрессию генов, предрасполагающих к развитию аутоиммунитета.

Роль половых факторов

Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний чаще развиваются у женщин, чем у мужчин, пол представляет собой наиболее значимый фактор риска аутоиммунитета. Известно, что эстрогены обладают способностью стимулировать инфекционный и поствакцинальный иммунный ответ, а андрогены подавляют активацию иммунитета. Кроме того, так как у мужчин в В-клетках имеется одна X хромосома, а у женщин — две, полагают, что неполная инактивация второй X хромосомы у женщин, может способствовать удвоению копий генов, участвующих в развитии аутоиммунитета. Об этом свидетельствует развитие СКВ у мужчин с синдромом Клайнфельтера, имеющих генотип XXУ. Было установлено, что инактивация одной из двух X-хромосом опосредуется длинной некодирующей РНК Xist, нарушение экспрессии которой ассоциируется с тяжелым течением аутоиммунной патологии независимо от пола. Среди генов, на функцию которых влияет инактивация X хромосомы,

особое значение имеет распознающий односпиральную РНК TLR7. У детей с СКВ, обнаружена мутация этого гена с приобретением функции (TLR7y264h), приводящая к активации В-клеток и индукции синтеза АНА. К другим генам, вовлеченным в регуляцию иммунного ответа, расположенных на X хромосоме, относятся FoxP3, CD40L, IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1).

Факторы внешней среды

Этиологическая (или триггерная) роль инфекционных агентов в развитии аутоиммунитета реализуется за счет нескольких механизмов, включающих как специфический, так и неспецифический компоненты: молекулярная мимикрия, случайная (bystander) активация, расширение эпитопа. Механизм «молекулярной мимикрии», связан со структурным сходством аутоантигенов и иммуногенных вирусных и бактериальных пептидов, что создает предпосылки для повреждения собственных тканей в процессе защитного антиинфекционного иммунного ответа. Классическим примером антигенной мимикрии считается развитие ревматических пороков сердца как следствие инфекции бета-гемолитическим стрептококком группы А.

Другой механизм заключается в неспецифической стимуляции иммунной системы суперантигенами. Инфекционные агенты экспрессируют PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), которые связываются с TLR и другими сигнальными рецепторами (PRR от pattern-recognition receptors) иммунных клеток, стимулируют реакции врожденного иммунитета, в свою очередь активирующие механизмы антиген-специфического приобретенного иммунитета. Например, белки вируса Эпштейна-Барр, обладая структурным сходством с РНК-связывающими белками (РСБ), индуцируют синтез антител к РСБ, ведущих к формированию иммунных комплексов (ИК), потенцирующих развитие воспаления и антиген-специфический иммунный ответ.

Курение — один из важных факторов развития аутоиммунных заболеваний, в первую очередь РА. У носителей определенных аллелей HLA-DR (так называемый «shared epitope»), курение существенно увеличивает риск развития РА. Полагают, что куре-

ние, индуцируя цитруллинирование белков в легких, стимулирует синтез антител к цитруллинированным белкам.

Обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(OH)2D3 (1,25-dihydroxivitamin D3) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 1,25(OH)D3 ассоциируется с риском развития САРЗ.

Роль микробиома

Большое значение придают патологии микробиоты (все микроорганизмы, которые присутствуют в человеческом теле), которая представляет собой важный источник аутоантигенов. Нарушение состава микробиоты способствует развитию дефектов гомеостатических функций иммунной системы, в том числе в направлении аутореактивности. Кроме того, кишечные бактерии могут транслоцироваться в кровяное русло, локализоваться в тканях и формировать «гнездо» микроорганизмов, индуцирующих синтез аутоантител. Поскольку кишечные бактерии играют ключевую роль в метаболизме коротких жирных кислот, которые взаимодействуя с GPCR (G-protein-coupled receptors), модулируют функцию иммунной системы, кишечная микробиота может оказывать глобальное действия на иммунометаболические процессы, протекающие в иммунной системе, в частности, метаболизм триптофана, метаболит которого — кинуренин, оказывает широкий спектр иммуномодулирующих эффектов.

Система комплемента

Система комплемента — центральный компонент гуморального врожденного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при САРЗ. К основным эффекторным функциям активированных компонентов комплемента относятся опсонизация микроорганизмов (продукты расщепления C3 и C4 компонентов комплемента), поддержание воспаления за счет индукции синтеза фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1, ИЛ-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, лизис клеток-мишеней (мембрано-

атакующий комплекс C5a–C9). Мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции, ограничивающих их цитотоксические эффекты, или приобретением функции, вызывающие резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируется с развитием генерализованного микротромбоза, в частности при катастрофическом АФС.

В-клетки

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе САРЗ. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLR, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»), выступают в роли АПК, индуцируют антигенспецифический иммунный ответ, развитие иммунологической памяти, синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление (рис. 3). При аутоиммунных заболеваниях наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам регуляторных В-клеток (Vreg), Трег-клеток, фолликулярных Т-хелперных клеток (Тфх) и дендритных клеток (ДК). Привлекает внимание роль так называемых ассоциированных с возрастом В-клеток, накапливающихся в кровяном русле и в тканях у пациентов с САРЗ и Vreg, участвующих в поддержании периферической иммунологической толерантности. Дефекты супрессорной активности Vreg-клеток обнаружено при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-ассоциированных системных васкулитах, пузырчатке. Характерным для аутоиммунной патологии нарушением В-клеточного иммунитета является активация экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, ассоциирующегося с тяжелым течением СКВ. В контексте участия В-клеток в патогенезе аутоиммунной патологии привлекает внимание семейство В-клеточных цитокинов. К ним в первую очередь относится BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), являющийся важным медиатором «цитокиновой» регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток и мишенью для «антицитокиновой» терапии СКВ и других САРЗ.

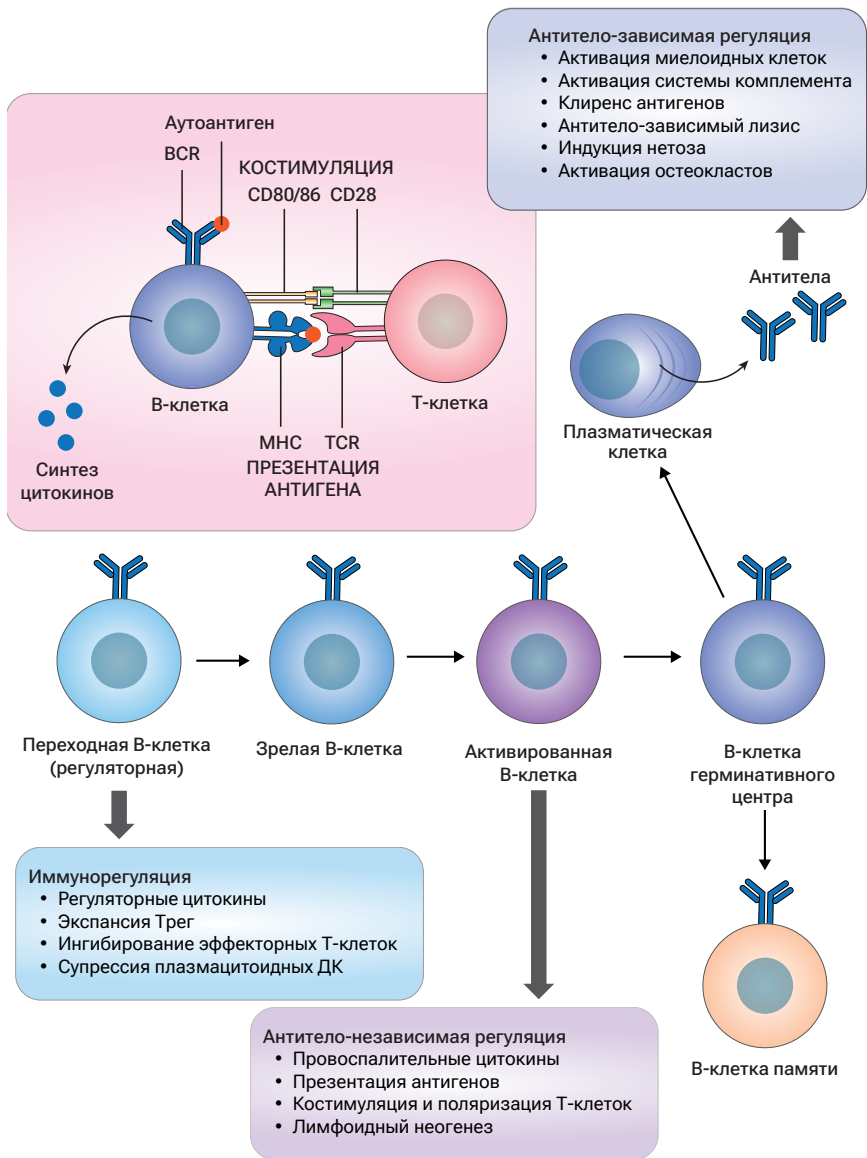


Рис. 3. В-клеточная регуляция аутоиммунитета (по Abeles et al. Ann Rev Immunol., 2023 в модификации)
BCR — В-клеточный рецептор; TCR — Т-клеточный рецептор; ДК — дендритная клетка; Tr1 — Т-регуляторная клетка

Т-клетки

Напомним, что Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (TCR, от T cell receptor) «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране АПК (ДК, В-клетки и макрофаги), совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Антиген-специфические CD4⁺ хелперные Т-клетки (Тх), распознавая аутоантигенные пептиды в контексте МНС класса II индуцируют синтез аутоантител В-клетками, а CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, взаимодействуя с МНС класса I, напрямую вызывают повреждение клеток-мишеней.

В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций CD4⁺ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез. Оптимальное формирование Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между дополнительными костимуляторными и коингибиторными сигналами. Система распознавания этих сигналов, реализуемая мембранными молекулами, экспрессирующимися на Т-клетках и АПК, получила название «иммунные контрольные точки» (ИКТ).

Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм аутоиммунной патологии и нарушения противоопухолевого иммунитета и может развиваться на фоне лечения пациентов со злокачественными новообразованиями моноклональными антителами к «негативным» регуляторам ИКТ: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD1 (programmed cell death-1) и PD1L(programmed cell death-1 ligand).

Важное значение имеют Тфх, дисрегуляция гомеостаза которых ассоциирована с развитием аутоиммунитета и гиперпродукцией аутоантител. Примечательно, что мутации генов, участвующих в формировании и регуляции функции Тфх-клеток (CXCR5, CCT7, ICOSL, PD1, IL4R, IL21R, CD40), увеличивают риск развития аутоиммунных заболеваний.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — гетерогенная группа клеток миелоидного происхождения, которые формируют первую линию защиты организма от патогенов за счет выработки активных форм кислорода, фагоцитоза и разрушения микробов и погибших клеток.

Нейтрофилы, секретируя цитокины и хемокины, участвуют в рекрутировании и активации клеток иммунной системы, формируют специализированные структуры, получившие название NETs (neutrophil extracellular traps) — внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые позволяют нейтрофилам уничтожать внеклеточные патогены при минимальном повреждении клеток «хозяина». Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и пептиды нейтрофильных гранул и др. Процесс образования NETs, получивший название нетоз (NETosis), индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-18), связанными с активацией инфламмасом и рассматривается как важный механизм тромбовоспаления. При САРЗ, NETs с одной стороны являются источником ядерных аутоантигенов, а с другой — индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител.

Интерферон типа I

Патогенетические механизмы САРЗ тесно связаны с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I (ИФН α и ИФН β), который имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органных повреждений, связанной с гиперактивацией иммунной системы. При СКВ и некоторых других САРЗ (так называемые ИФН типа I-опосредованные аутоиммунные заболевания), имеет место пролонгированная гиперпродукция ИФН типа I, связанная с нарушением клиренса нуклеиновых кислот, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, и приводящая к образованию «интерфероногенных» ИК. Охарактеризована моногенная форма СКВ, связанная с мутациями генов

ИФН типа I. Примечательно, что многие характерные для САРЗ аутоантигенные «мишени» фактически являются компонентами системы ИФН, в том числе продукты ИФН-стимулированных генов, PPR или модуляторы синтеза ИФН. Для характеристики гиперпродукции ИФН типа I используют показатель, который получил название «ИФН типа I генный автограф» (IFNGS, от type I IFN gene signature), основанный на оценке экспрессии определенного спектра ИФН-зависимых генов, который потенциально позволяет выделить ИФН типа I зависимый эндотип САРЗ.

Аутоантитела

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — «визитная карточка» аутоиммунной патологии, однако аутоантитела нередко присутствуют в сыворотках здоровых людей. Например, частота выявления антитиреоидных антител составляет 10 % у лиц молодого возраста и 25 % у лиц старше 60 лет, у 32 % здоровых людей, старше 60 лет, в сыворотках обнаруживались по крайней мере, один тип из 4 аутоантител, включая ревматоидный фактор (РФ), антитела к тиреоглобулину или миелопероксидазе (характерны для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы) или аутоантитела к тканевой транскляминазе (характерны для целиакии). По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частота обнаружения АНА в популяции увеличилась с 11 % (1988–1991 годы) до 16.1 % (2011–2012 годы).

Наряду с аутоиммунными заболеваниями, аутоантитела с различной специфичностью обнаруживаются при инфекциях, злокачественных новообразованиях, кардиоваскулярной патологии (атеросклеротическое поражение сосудов, миокардит), неврологических и нейродегенеративных заболеваниях, ожирении и других болезнях, связанных с нарушением метаболизма, широком круге хронических болевых синдромов (фибромиалгия и синдром хронической усталости), синдроме Дауна, саркопении, врожденных ошибках иммунитета, ранее определявшихся как первичные иммунодефициты.

Аутоантитела разделяются на две основные категории: естественные аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых

людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола, и потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспалительной деструкции тканей.

Полагают, что естественные аутоантитела, связываясь с различными компонентами микроорганизмов, функционируют как первая линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Привлекают внимание аутоантитела к цитокинам, синтез которых может с одной стороны модулировать течение аутоиммунной патологии, но с другой стороны, ассоциироваться с увеличением риска инфекционных осложнений, имитируя врожденные ошибки иммунитета.

Клиническое и патогенетическое значение аутоантител определяется их следующими основными характеристиками:

- аутоантитела могут выполнять как защитную, так и «патогенную» функции;
- «патогенные» аутоантитела — основной диагностический биомаркер аутоиммунных заболеваний, входит в число классификационных критериев САРЗ;
- определение аутоантител имеет значение для ранней диагностики, характеристики клинико-лабораторных субтипов (фенотипов), прогнозирования исходов и эффективности терапии САРЗ;
- у пациентов с САРЗ синтезируются аутоантитела к широкому спектру аутоантигенов с различной эпитопной специфичностью (полиаутоиммунитет);
- аутоантитела могут выявляться до развития клинических проявлений САРЗ (латентный аутоиммунитет);
- для некоторых аутоиммунных заболеваний характерен синтез аутоантител, обладающих «провоспалительными» характеристиками, связанными с нарушениями гликозилирования Fc и Fab фрагментов Ig;
- эффекторная функция аутоантител опосредуется образованием ИК, вызывающих системную активацию компонента, а при связывании с Fc-рецепторами иммунных клеток — индукцию комплемент-зависимой и антитело-зависимой цитотоксичности (КЗЦ и АЗКЦ, соответственно);

- гиперпродукция аутоантител может ассоциироваться с развитием спектра клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с генетическими мутациями.

По эпитопной специфичности аутоантитела разделяются на две основные категории:

- аутоантитела к внутриклеточным молекулам (белки, ферменты, РНК-, ДНК- и фосфолипид-связывающие белки и др.);
- аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом).

При САРЗ, в первую очередь РА, особый интерес привлекают аутоантитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой, индуцированной цитруллинированием и/или другими формами пост-трансляционной модификации (карбамилирование, ацетилирование, модифицирование малондальдегидом и др.). Представляют интерес так называемые IgG4-аутоиммунные заболевания (пузырчатка, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный энцефалит, миастения гравис, воспалительные нейропатии и мембранозная нефропатия), для которых характерен синтез аутоантител, относящихся к IgG4 субклассу Ig, которые отличаются эффекторными функциями Fc-фрагмента от аутоантител IgG1–3 субклассов. Следует обратить внимание на принципиальные отличия IgG4-аутоиммунных заболеваний от IgG4-связанных патологий, для которых характерно развитие фиброза и увеличение концентрации IgG4 без определенной «аутоантигенной» специфичности.

Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами:

- стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов;
- блокирование нейрональной трансмиссии;
- индукция клеточного лизиса и воспаления (нарушение клеточной сигнализации, блокирование активности цитокинов, индукция микротромбоза, активация нейтрофилов и др.).

Важный механизм, определяющих патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием ИК, индуцирующих комплемент-зависимое тка-

невого воспаление и/или Fc-рецептор зависимую активацию клеток иммунной системы. Однако, этот механизм не позволяет объяснить связь между гиперпродукцией аутоантител к внутриклеточным молекулам и разнообразием органной патологии, характерной для САРЗ в целом, и гетерогенностью фенотипических вариантов этих болезней, в частности.

Заслуживают специального обсуждения механизмы развития тромбоза, связанные с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) у пациентов с АФС. Напомним, что основным аутоантигеном, индуцирующим синтез аФЛ при АФС, является естественный антикоагулянтный белок плазмы — β 2-гликопротеин I (β 2-ГПИ). Циркулирующий β 2-ГПИ не обладает иммуногенностью, но при его связывании с анионными клеточными мембранами (или при окислении) происходит изменение конформации молекулы с формированием «скрытого» (cryptic) иммуногенного эпитопа, индуцирующего синтез «патогенных» анти- β 2-ГПИ. Анти- β 2-ГПИ и анти- β 2-ГПИ ИК обладают кумулятивным действием и, взаимодействуя с TLR2 и TLR4 на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов, активируют сигнальные пути медиаторов, участвующих в гиперкоагуляции и воспалении, включая NF- κ B и/или p38 MAPK.

В последние годы для определения аутоантител быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика» и сочетающее классические серологические подходы (иммунофлюоресценция, иммуноферментный метод, иммуноблот) с «омиксными» технологиями, основанными на использовании белковых микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлуориметрии, масс-спектрометрии, секвенировании единичных клеток и др. Современные методы аутоантигеномики позволили расширить спектр заболеваний, в развитии которых патогенетическое значение могут иметь аутоиммунные механизмы. В результате была сформулирована новая концепция «аутоантительного реактома», основанная на «полноаутоантительном поиске ассоциаций», позволяющем идентифицировать спектр «патогенных» аутоантител, изучение которых создает предпосылки для разра-

ботки новых «таргетных» препаратов для лечения заболеваний человека.

Коморбидная патология

Органная коморбидная патология, развитие которой нередко патогенетически связано с механизмами самих аутоиммунных заболеваний, может определять неблагоприятный прогноз у пациентов. Ее следует отличать от «аутоиммунной» коморбидности, характеризующейся развитием нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента. К наиболее часто встречающимся и прогностически значимым формам коморбидности при САРЗ относятся кардиоваскулярная патология, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), остеопоротические переломы, саркопения, нейропсихические расстройства, инфекции и злокачественные новообразования. Важным механизмом развития коморбидной патологии при САРЗ является инфламэджинг (inflammaging), определяющийся как комплексный процесс, связанный с хроническим низкоинтенсивным воспалением, сопровождающим старение организма человека.

Особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, которое в свою очередь рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология. Общие патогенетические механизмы атеросклеротического поражения аутоиммунных заболеваний включают активацию NLPR3 (nod-like receptor family leucine-rich repeat/pyrin domain-containing protein 3) инфламмосомы, гиперпродукцию «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО, ИФН, аутоантител и др.

Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22009375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 группы контроля), свидетельствуют о том, что риск кардиоваскулярной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раз выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний (такой же как и при сахарном диабете 2 типа), особенно у людей моложе 45 лет, связан с традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, пол, социально экономический

статус, масса тела, артериальная гипертензия), увеличивает потребность в госпитализации и летальность. В целом, уровень заболеваемости сердечно-сосудистой патологией у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составил 23,2 случаев на 1000 пациентов/лет, а без аутоиммунных заболеваний — 15 случаев на 1000 пациентов/лет. Риск прогрессивно увеличивался по мере нарастания числа аутоиммунных заболеваний: HR (отношение рисков, англ. hazard ratio) — 1,41 при наличии одного аутоиммунного заболевания; HR 2,63 — при наличии двух; HR 3,79 — при наличии трех аутоиммунных заболеваний и более.

У лиц молодого возраста (< 45 лет) HR 2,33 кардиоваскулярных заболеваний был выше, чем у лиц среднего и пожилого возраста (55–64 года — HR 1,76; более 75 лет — HR 1,30). Среди аутоиммунных заболеваний наиболее высокий риск отмечен при ССД (HR 1,76), болезни Аддисона (HR 2,83), СКВ (HR 2,82), сахарном диабете 1 типа (HR 2,36). Примечательно, что кардиоваскулярный риск ассоциировался не только с кардиоваскулярными осложнениями атеросклероза, но и кардиоваскулярной патологией в целом.

Привлекает внимание идиопатический рецидивирующий перикардит, характерное, хотя и редкое осложнение САРЗ, развитие которого может отражать аутовоспалительный компонент патогенеза этих заболеваний.

ИЗЛ — частое системное проявление ССД и РА, определяющее неблагоприятный прогноз у пациентов. При ССД развитие ИЗЛ коррелирует с обнаружением «склеродермических» аутоантител (анти-Scl-70 и др.), при воспалительных миопатиях — «миозит-специфических» аутоантител, а при РА — с антителами к цитруллинированным белкам, которые присутствуют не только в сыворотке, но и в мокроте и ткани легких уже на ранних стадиях заболевания, до клинически выраженного поражения суставов.

Хорошо известным осложнением аутоиммунных заболеваний является остеопороз, который при РА ассоциируется с цитокин-зависимыми механизмами костной резорбции.

Универсальной формой коморбидной патологии при аутоиммунных заболеваниях является поражение нервной системы, в первую очередь депрессивные расстройства, фибромиалгия и широкий спектр других нейropsychических проявлений, отра-

жающих участие аутоиммунных механизмов в развитии нейровоспаления.

COVID-19 и аутоиммунитет

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в том числе к роли аутоиммунитета и аутовоспаления. Социальные и медицинские проблемы COVID-19 определяются развитием тяжелых, потенциально смертельных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, мультиорганная недостаточность), в основе которых лежат гиперовоспалительные синдромы, осложняющиеся тромбовоспалением. Обсуждается существование общих патогенетических механизмов тромбовоспаления при COVID-19 (COVID-19-ассоциированная коагулопатия) и САРЗ, связанных с комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента, формированием NETs, индуцирующей активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбоцитопатия).

У пациентов с COVID-19, постCOVID-19-синдромом и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может наблюдаться развитие спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических и неревматических заболеваний. Это позволило предположить триггерную роль вируса SARS-CoV-2 как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии при COVID-19 (концепция «аутоиммунного» вируса). Наряду с теоретическими предпосылками, эта концепция получила определенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях. При анализе базы данных TriNetX (887455 пациентов, перенесших COVID-19), отмечено увеличение риска развития РА (HR 2,98), СКВ (HR 2,99), васкулитов (HR 1,96), а также воспалительных заболеваний кишечника (HR 1,78) и сахарного диабета 1 типа (HR 2,68).

О сходстве фундаментальных механизмов аутоиммунитета при САРЗ и COVID-19 свидетельствуют данные об активации В-клеточного иммунного ответа, коррелирующего при СКВ с гиперпродукцией аутоантител и активным течением болезней, а при COVID-19 — с критическим течением и летальностью. Один из центральных механизмов, определяющих тяжелое течение и летальность при COVID-19, ассоциируется с гиперпродукцией нейтрализующих аутоантител к ИФНа2, что дополняется ауто-сомно-рецессивными дефектами генов, регулирующих синтез ИФН типа I, с потерей их функции.

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к АФС, в рамках которого выделяют так называемый катастрофический АФС — редкую потенциально летальную патологию, характеризующуюся распространённым внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию.

Общий аутоиммунный механизм «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИВРЗ может быть связан с образованием NETs, которые являются «источником» аутоантигенов и индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител.

Фармакотерапия

Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований. Для лечения САРЗ в начале 21 века специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-23) и ИФНа, патологическую активацию В-клеток, костимуляцию Т-клеток, а в последние годы, группа синтетических «таргентных» препаратов, блокирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы JAK (табл. 1).

В настоящее время многие препараты, разрабатываемые для лечения РА, были репозиционированы для лечения других воспалительных ревматических и неревматических заболеваний, а также COVID-19, что позволило получить новые данные,

касающиеся механизмов развития аутоиммунитета, аутовоспаления и регуляции иммунной системы в целом. Это послужило основанием для разработки нами (Е.Л. Насонов) «тераностической» классификации САРЗ, объединяющей персонифицированное лечение пациентов и молекулярные субтипы заболеваний, выделенные на основе омиксных технологий.

Наряду с созданием новых препаратов и поиском новых «мишеней», большое внимание привлечено к разработке стратегии ведения пациентов с САРЗ в рамках концепции «Лечение до достижения цели», направленной на достижение ремиссии.

Таблица 1. Генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения САРЗ

Препарат	Показания
Ингибиторы ФНО	
Инфликсимаб: химерное МАТ к ФНО	РА, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит
Адалimumаб: человеческое МАТ к ФНО	
Голимумаб: человеческое МАТ к ФНО	
Цертолизумаба пэгол: пэглированный Fab фрагмент гуманизированного МАТ к ФНО	
Этанерцепт: рекомбинантный рецептор ФНО, конъюгированный с Fc-IgG	
Ингибиторы ИЛ-17	
Секукинумаб: человеческие МАТ к ИЛ-17А	Псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит
Нетасумаб: гуманизированные МАТ к ИЛ-17А	
Ингибиторы ИЛ-23	
Гуселькумаб: человеческие МАТ к ИЛ-23	Псориаз, псориатический артрит

Препарат	Показания
Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23	
Устекинумаб: человеческие IgG1 к p40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Псориаз, псориаатический артрит
Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6	
Тоцилизумаб: гуманизированное мАТIgG1 к рецептору ИЛ-6	РА, ювенильный идиопатический артрит, гиганто-клеточный артериит
Сарилумаб: человеческое мАТ к ИЛ-6Р	
Олокизумаб: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) мАТ G4/каппа к ИЛ-6	
Левилимаб: человеческое мАТ к ИЛ-6Р	
Блокаторы костимуляции Т-клеток	
Абатацепт: рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-IgG	РА, псориаатический артрит
Ингибиторы ИЛ-1	
Анакинра: рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1	Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых
Канакинумаб: человеческие мАТ IgG1/каппа к ИЛ-1 β	
Деплеция CD20 В-клеток	
Ритуксимаб: химерные мАТ к CD20	РА, СКВ, СВ-АНЦА, другие САРЗ, вульгарная пузырчатка
Модуляция функции В-клеток	
Белимумаб: человеческие мАТ IgG1 λ , к BAFF (BlyS)	СКВ

Препарат	Показания
Ингибиторы ИФН типа I	
Анифролумаб: человеческие мАТ IgG1 к IFNAR1	СКВ
Ингибиторы янус-киназ	
Тофацитиниб (JAK1/3)	РА, псориаз, псориазический артрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, атопический дерматит
Барицитиниб (JAK1/2)	
Упадацитиниб (JAK1)	

мАТ — моноклональные антитела

Витамин D

Значение гиповитаминоза D в развитии аутоиммунитета, получило подтверждение в материалах рандомизированного placebo контролируемого исследования VITAL (n = 25871), по данным которого прием витамина D (2000 МЕ/сут) и омега-3 жирных кислот (1000 мг/сут) в течении 5 лет, приводил к снижению частоты аутоиммунных заболеваний на 22% в общей популяции пациентов мужчин и женщин, старше 65 лет.

Анти-В-клеточная терапия

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающие истощение (depletion) В-клеток, представляет особый интерес. К ним относятся:

- мАТ к CD20, такие как ритуксимаб (РТМ), российский биоаналог РТМ — ацеллбия (Биокад);
- мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам;
- мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток;

- ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток.

РТМ зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ и вульгарной пузырчатки, классифицируется как анти-В-клеточный препарат «первого поколения». В настоящее время РТМ репозиционирован для лечения (off-label) широкого спектра аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях. Наряду с РТМ разработаны гуманизированные и полностью человеческие мАТ к CD20 «второго поколения» (окрелизумаб, офатумумаб, велтузумаб) и «третьего поколения» (обинутузумаб, дивозилимаб), индуцирующими более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток. Обинутузумаб — гуманизированные мАТ к CD20, содержащие гликированный участок в Fc-фрагменте мАТ, обладают высокой афинностью к FcγRIII, экспрессирующимся на мембране NK-клеток, макрофагов, нейтрофилов, что обеспечивает более выраженную элиминацию В-клеток. Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб эффективны у пациентов с СКВ, у которых ранее имело место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ. Отечественные мАТ к CD20 — дивозилимаб (Биокад) — представляют собой гуманизированные нефукозилированные мАТ (IgG1), которые более эффективно индуцируют деплецию В-клеток, чем РТМ, зарегистрированы для лечения ССД.

Следует подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19, применение анти-В-клеточной терапии должно проводиться с особой осторожностью в связи с высоким риском тяжелого течения инфекции и летальности.

При оценке эффективности анти-В-клеточной терапии при СКВ и других САРЗ необходимо принимать во внимание патогенетическое значение В-клеток (гиперпродукция провоспалительных цитокинов, антиген-презентирующая функция), не связанное с синтезом аутоантител. Это позволяет объяснить причины двух важных последствий анти-В-клеточной терапии:

- эффективность при САРЗ (или их фенотипах), развитие которых в большей степени зависит от активации Т-клеток, чем от активации В-клеток;

- недостаточная эффективность терапии, которая может быть связана с персистенцией «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации, недоступной для взаимодействия с мАТ, и участием в развитии аутоиммунной патологии субпопуляций В-клеток, не экспрессирующих CD20.

Кроме того, необходимо принимать во внимание ряд биологических и генетических факторов, ослабляющих способность мАТ индуцировать деплецию В-клеток.

Важным достижением фармакотерапии СКВ (и других аутоиммунных заболеваний) явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ к BAFF. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно. Этот подход получил название «В-клеточная таргетная комбинированная терапия», теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов.

Критическим компонентом патогенеза САРЗ являются длительно живущие аутореактивные плазмабласты и плазматические клетки (ПК), резистентные к стандартной иммуносупрессивной и анти-В-клеточной терапии. Селективный подход к элиминации ПК связан с применением мАТ к CD38 (мембранный белок ПК) — даратумумаба, который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих ПК, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ и АФС.

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с Т-клеточной терапией с применением химерных антигенных рецепторов (CAR, от chimeric antigen receptor), разработанной для лечения рефрактерных гематологических опу-

холей, включая агрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ), острый лимфобластный лейкоз и множественную миелому. Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный TCR, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости (рис. 4, 5). В отличие от МАТ, эффекты CAR-T-клеток совмещают распознавание В-клеточного антигена и эффекторную функцию, не зависящую от АЗКЦ и КЗЦ, а способность к активной миграции в органы-мишени обеспечивает эффективную деплецию В-клеток как в кровяном русле, так и в тканях. В отличие от РТМ, вызывающего деплецию CD20 В-клеток, в качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на всех стадиях созревания (от про-В-клеток до ранних плазмабластов). Получены данные о высокой эффективности CAR-T-клеточной терапии, а именно достижение безлекарственной ремиссии, у пациентов с тяжелым

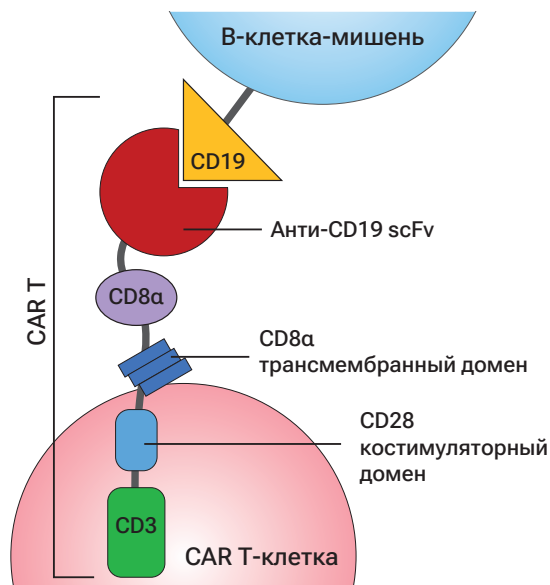


Рис. 4. Структура CAR (адаптировано из: Motte J., et al. Neuron, 2024). CAR содержит полностью человеческие домены связывания CD19, шарнирный и трансмембранный домены CD8 α , костимулирующий домен CD28 и домен активации CD3 ζ . scFv CAR взаимодействует с целевым антигеном (CD19) на В-клетке-мишени

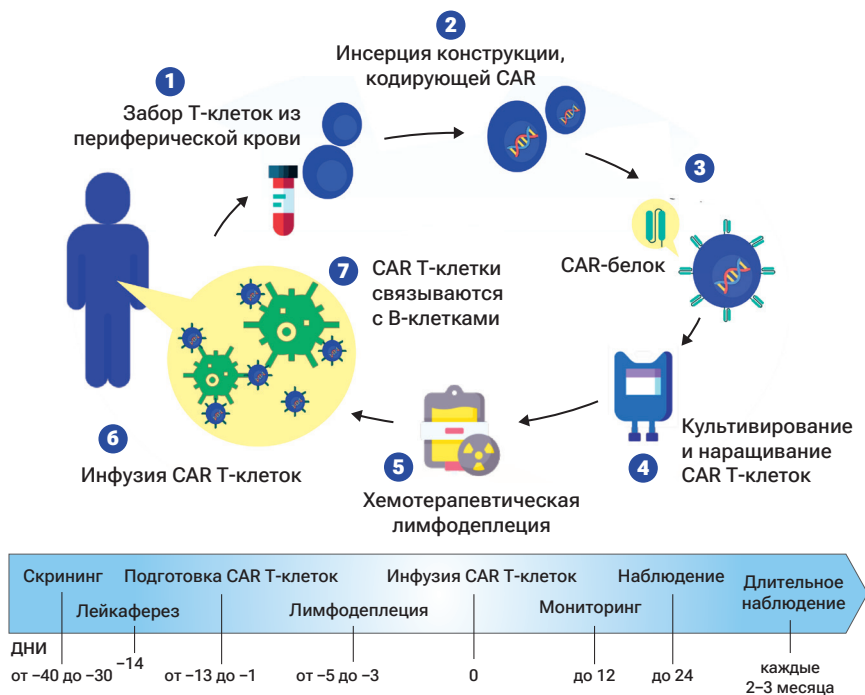


Рис. 5. CD19 CAR Т-клеточная терапия (заимствовано из: Sparks J.A. and M.A. Sparks. ASN Kidney News, 2024). Т-клетки собирают у пациента методом афереза, трансдуцируют в лентивирусный вектор, содержащий конструкцию CAR, и культивируют *in vitro* перед введением обратно пациенту

рефрактерным течением СКВ, ССД и антисинтезазного синдрома. Полагают, что «глубокая» деплегция В-клеток, индуцируемая CAR-T-клеточной терапией, приводит к перезагрузке иммунной системы и восстановлению иммунологической толерантности, что потенциально может способствовать развитию «безлекарственной» ремиссии и даже выздоровлению пациентов.

В перспективе представляет интерес применение нового класса препаратов, так называемых биспецифических Т-клеточных энгейджеров (bispecific T-cell engager), связывающихся с CD19 на В-клетках и CD3 на Т-клетках, в результате чего формируется «иммунологический синапс», позволяющий активированным CD3⁺ Т-клеткам вызывать деплегцию аутореактивных В-клеток.

Блокирование ИФН типа I

Как уже отмечалось, среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ и вероятно других аутоиммунных заболеваний, особое значение имеет нарушение регуляции синтеза ИФН типа I. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием МАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I. Среди этих препаратов, центральное место занимает анифролумаб (АФМ) — человеческие МАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФНа — IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) и обладающие по данным РКИ высокой эффективностью при СКВ, что подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I-опосредованных субтипов САРЗ.

Ингибиторы JAK

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK (Janus kinase). Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при аутоиммунных заболеваниях является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и модуляция активности В-клеток. Продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK при моногенных интерферопатиях (синдроме Айкарди-Гутьерес, ознобленной (chilblain) волчанке) и положительной динамике клинических проявлений у пациентов с СКВ.

Блокаторы костимуляции Т-клеток

Расширяются показания для применения при САРЗ препарата абатацепт (АБЦ), блокирующего костимуляцию Т-клеток, первоначально разработанного для лечения РА. Теоретическим обоснованием для применения АБЦ при САРЗ является его способность блокировать В-клеточный иммунитет, модулируя

функциональную активность нерцепторной тирозинкиназы Syk (spleen tyrosine kinase) — ключевого регулятора функциональной активности В-клеток, а также подавление дифференцировки и пролиферации Т-фолликулярных хелперных клеток. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности АБЦ при СКВ, ДМ, ССД, АНЦА-СВ и СШ.

Другие методы лечения

При развитии тяжелого тромбовоспаления, связанного с активацией системы комплемента, все шире используются гуманизированные мАТ IgG2/4k антитела экулизумаб блокирующие C5a компонент комплемента и образование мембрано-атакующего комплекса, а также препарат авакопан, представляющий собой пероральный низкомолекулярный антагонист C5a рецепторов, который продемонстрировал эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. В настоящее время в России широко используется биоаналог экулизумаба — элизария, разработанный фармакологической компанией «Генериум».

Совсем недавно российские ученые (С.А. Лукьянов и соавт.) разработали новый метод фармакотерапии аутоиммунных заболеваний, основанный на селективной деплеции Т клеток, несущих TRBV9 TCR с использованием цитотоксических мАТ (BCD-180), на модели АС, ассоциированных с носительством HLA-B27. Эти мАТ, получившие название сенипрутуг (BCD-180), созданные биотехнологической компанией BIOCAD, завершают клинические испытания при АС (болезнь Бехтерева) и уже с успехом применяются в клинической практике.

Заключение

Аутоиммунные заболевания представляют собой одну из центральных проблем биологии и медицины 21 века, а аутоиммунитет является одним из важнейших механизмов широкого спектра хронических воспалительных заболеваний человека. В рамках этой проблемы, особое место занимает COVID-19, развитие гипервоспаления при котором является ярким примером тяжелых последствий при сочетанном развитии аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов.

Достижения молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии САРЗ в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины. Расшифровка механизмов иммунопатогенеза, совершенствование диагностики, молекулярной таксономии, разработки подходов к профилактике, поиск новых «мишеней» терапии аутоиммунных заболеваний человека на основе технологий искусственного интеллекта, относится к числу приоритетных направлений биологии и медицины 21 века. Учитывая данные о высокой частоте коморбидных заболеваний, нередко определяющей прогноз у пациентов, очевидно, что профилактика и лечение сердечно-сосудистой патологии и ИЗЛ должна стать интегральным компонентом ведения пациентов с САРЗ и разработки программ скрининга для проведения превентивной терапии.

Дальнейшие фундаментальные и клинические исследования должны быть сконцентрированы на решении следующих основных проблем.

- Как, когда и у кого индуцируется аутоиммунный процесс?
- Какие факторы определяют предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и выздоровлению?
- Почему одного больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний?
- Какова роль факторов внешней среды (инфекция, ксенобиотики и др.) в развитии аутоиммунитета?
- Каким образом нарушение микробиоты связано с развитием аутоиммунных заболеваний?
- Каким образом система HLA вносят вклад в развитие аутоиммунных заболеваний?
- Каким образом аутореактивные Т и В-клетки избегают нормальной иммунной толерантности и вызывают развитие аутоиммунитета?
- Какие компоненты иммунной системы определяет клинический фенотип каждого аутоиммунного заболевания?
- Почему терапия эффективна у одних пациентов и не эффективна у других пациентов с одним и тем же аутоиммунным заболеванием?

- Почему лечение одних аутоиммунных заболеваний может провоцировать или ухудшать течение других аутоиммунных заболеваний?
- Можно ли вылечить аутоиммунные заболевания, если восстановить иммунную толерантность?

Для заметок

Для заметок

Москва
2026