

Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии

Пузырчатка — тяжелое, потенциально летальное заболевание, обусловленное продукцией десмоглеиновых антител и иммуноопосредованной регуляцией Т-клеточных популяций. Традиционное лечение, включающее системные глюкокортикоиды в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, вызывает ряд серьезных нежелательных эффектов, а также неэффективно при резистентных к системной терапии формах заболевания. В статье представлены современные данные о патогенезе пузырчатки, рассмотрен механизм действия препарата химерных моноклональных антител к CD20 антигену В лимфоцитов ритуксимаба. Приведены результаты метаанализов клинических исследований по изучению эффективности ритуксимаба у больных пузырчаткой. Также обсуждаются потенциальные мишени для биологической терапии пузырчатки.

Ключевые слова: пузырчатка, аутоиммунность, ритуксимаб, таргетная терапия, цитокины, Т лимфоциты, CD20 В лимфоциты.

(Для цитирования: Кубанова А.А., Карамова А.Э., Кубанов А.А. Поиск мишеней для таргетной терапии аутоиммунных заболеваний в дерматологии. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (2): 159–164. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308)

Актуальность

Аутоиммунные заболевания включают более 80 нозологических форм и относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых болезней человека, частота которых в популяции составляет 5–8%. Распространенность аутоиммунных заболеваний кожи невелика: по данным официальных государственных статистических наблюдений, в Российской Федерации не превышает 42 тыс. случаев, т.е. не более 0,03% населения страны. Ежегодно регистрируют около 8 тыс. новых случаев аутоиммунных болезней кожи, которые включают группы буллезных дерматозов, заболевания соединительной ткани и васкулиты [1].

Одним из тяжелых потенциально летальных заболеваний аутоиммунной природы в дерматологии является пузырчатка, которая характеризуется неуклонно прогрессирующим течением при отсутствии адекватной терапии. Пузырчатка представляет собой аутоиммунное заболевание кожи и/или слизистых оболочек, клинически характеризующееся образованием пузырей и эрозий, гистологически — интраэпидермальными пузырями, обусловленными акантолизом. В развитии акантолиза важ-

ная роль принадлежит циркулирующим аутоантителам класса G к поверхностным белкам кератиноцитов, вызывающим нарушение строения и функций десмосом [2].

Средний возраст постановки диагноза пузырчатки составляет 40–60 лет, однако описаны случаи ее развития у детей и людей пожилого возраста [3–5]. Этот вид дерматоза характеризуется относительно неблагоприятным прогнозом: по данным некоторых авторов, летальность при пузырчатке варьирует от 4,8 до 54% в зависимости от возраста пациентов и ряда других факторов [6, 7].

Следует отметить более высокую заболеваемость среди лиц с еврейскими корнями, в частности, относящихся к группе ашкенази. Высокие цифры заболеваемости также зарегистрированы в Японии и Индии. Анализ эпидемиологических исследований пузырчатки показал, что заболеваемость выше среди популяций, проживающих в низких географических широтах [4].

По результатам клинических исследований получены данные о наличии у больных пузырчаткой корреляции между несколькими аллелями HLA класса II (например, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*14) и заболеванием, что свидетельствует о генетической восприимчивости к вульгарной пузырчатке. Установлена высокая частота ряда поли-

A.A. Kubanova, A.E. Karamova, A.A. Kubanov

State Research Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Future Therapeutic Targets in Management of Autoimmune Skin Diseases

Pemphigus is a severe, potentially fatal bullous skin disease, caused by desmoglein autoantibody production and immune-mediated regulation of T-cells subsets. Conventional therapy including systemic corticosteroids with or without other immunosuppressants causes numerous adverse effects and becomes inefficient in refractory patients. In this work, the authors showed a modern view on the pathogenesis of pemphigus. This article describes the detailed action mechanism of rituximab, a chimeric monoclonal antibody directed against CD20 antigen of B-cells. The authors conduct the results of meta-analyses of rituximab's efficiency in pemphigus patients. Moreover, in this article, the authors consider new promising treatment options and potential targets for biological therapy of pemphigus diseases.

Key words: pemphigus, autoimmunity, rituximab, targeted therapy, cytokines, T-cells, CD20 B-cells.

(For citation: Kubanova A.A., Karamova A.E., Kubanov A.A. Future Therapeutic Targets in Management of Autoimmune Skin Diseases. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (2): 159–164. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1308)

морфизмов HLA-II в определенных этнических группах [8–10].

По данным литературы, заболеваемость пузырчаткой в зарубежных странах варьирует от 0,08 до 1,6 на 100 тыс. населения в год. Так, заболеваемость этим дерматозом в Финляндии составляет 0,076, во Франции — 0,155–0,17, в Италии — 0,3, в Тунисе — 0,67 на 100 тыс. населения в год [11, 12].

Заболеваемость пузырчаткой населения в возрасте 18 лет и старше в Российской Федерации в 2012 г. составила 2,4, в 2013 г. — 2,1 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Распространенность патологии среди населения в возрасте 18 лет и старше в Российской Федерации в 2012 г. составила 6,3, в 2013 г. — 5,5 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Под диспансерным наблюдением в 2013 г. состояли 44% больных пузырчаткой.

Клиническая картина вульгарной пузырчатки характеризуется образованием пузырей размером от 1–2 мм до 10 см и более тонкой покрывкой, прозрачным или мутным содержимым, овальной, грушевидной или неправильной формы на видимо неизмененных слизистых оболочках зева, щек (преимущественно в ретромолярной области), боковой поверхности языка, твердого и мягкого неба, подъязычной области, гортани, глотки, пищевода. Примерно в 50% случаев заболевание начинается на слизистой оболочке полости рта. Пузыри, быстро вскрываясь, образуют легко кровоточащие эрозии. При распространении процесса на кожу пузыри могут появляться на любом участке кожного покрова (чаще на волосистой части головы, лице, в подмышечных областях). Пузыри с тонкой покрывкой различной величины располагаются на внешне неизменной коже, легко вскрываются с образованием эрозий ярко-красного цвета с блестящей влажной поверхностью, окаймленных обрывками эпителия.

Гистологическая картина заболевания характеризуется типичным межклеточным отеком в нижних слоях эпидермиса с супрабазальным акантолитическим нарушением целостности и образованием пузырей. Нередко в пузырьках обнаруживается нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация. На более поздних стадиях в гистологической картине доминируют неспецифические воспалительные процессы.

Для пузырчатки специфичны описанные Тцанком в 1947 г. акантолитические пемфигусные клетки, взятые из основания свежего пузыря. Они представляют собой акантолитические эпидермальные клетки, для которых характерны малое число или отсутствие межклеточных связей, зона перинуклеарного просветления вокруг базофильного бесструктурного ядра [13].

Патогенез

Основными патогенетическими звеньями пузырчатки являются продукция антидесмоглеиновых антител и иммуноопосредованная регуляция Т-клеточных популяций [14].

Десмоглеин-1 и десмоглеин-3 — гликопротеины массой 130 и 160 кДа, соответственно, входящие в состав десмосом — структур, обеспечивающих адгезионный контакт между клетками эпидермиса (рис. 1) [15]. Десмоглеин-1 главным образом обнаруживается в коже, и его содержание возрастает от базального к супрабазальным слоям. Десмоглеин-3 широко представлен во всех слоях эпителия слизистых оболочек.

Формирование супрабазальных пузырей на слизистых оболочках у пациентов с вульгарной пузырчаткой обусловлено образованием антител к десмоглеину-3. Кожные поражения при вульгарной пузырчатке являются

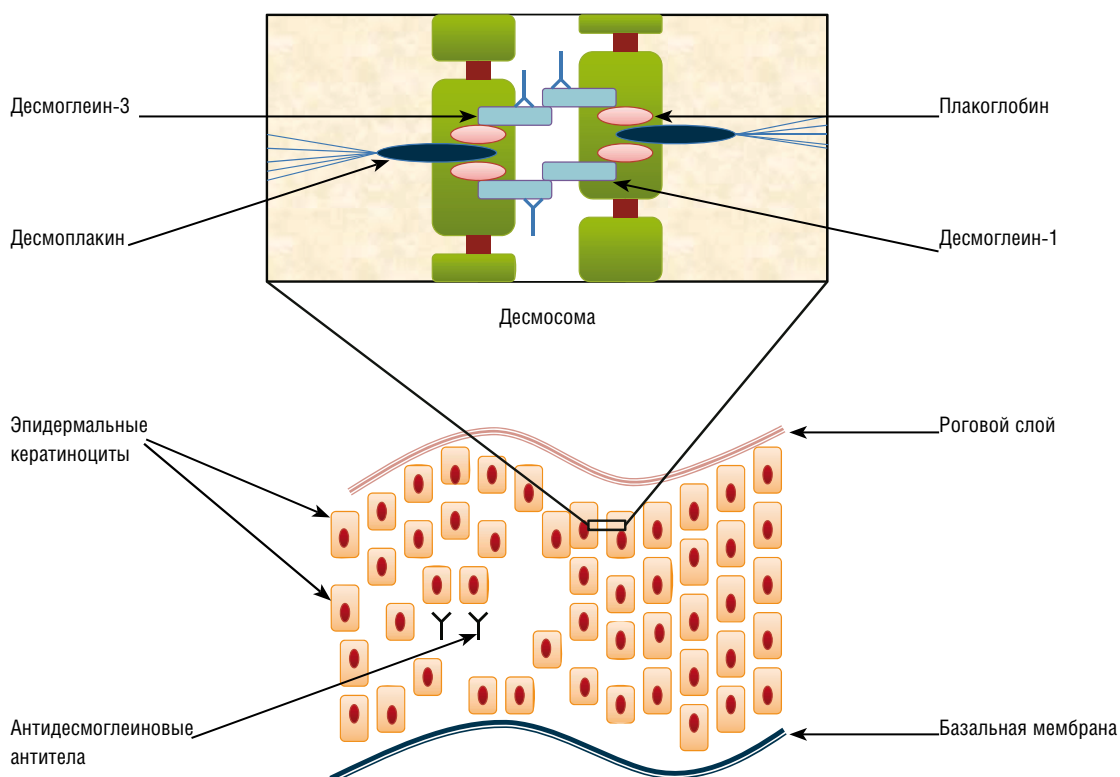


Рис. 1. Локализация десмоглеина-1 и десмоглеина-3 в десмосомах кератиноцитов.

следствием действия антител как к десмоглеину-1, так и к десмоглеину-3 [16].

Ведущую роль в контроле центральной иммунореактивности Т-клеток выполняет тимус, обеспечивающий регуляцию экспрессии аутоантигенов. При этом важную роль играет фактор транскрипции — так называемый аутоиммунный регулятор (autoimmune regulator, AIRE), который контролирует экспрессию практически всех аутоантигенов, включая десмоглеин-3 [17]. Экспрессия десмоглеина-3 тимусом определяет негативную селекцию Т-клеток. В настоящее время достоверно не установлено, происходит ли развитие аутореактивности Т-клеток на центральном уровне либо на периферии, где важную роль могут играть CD4+CD20+-регуляторные Т-клетки ($T_{\text{рег}}$). $T_{\text{рег}}$ опосредуют периферическую толерантность Т-клеток через фактор транскрипции Foxp3, дефицит которого запускает процессы пролиферации аутореактивных Т-клеток, в конечном итоге приводящие к развитию аутоиммунных заболеваний [10, 18].

Представление антигена десмоглеина-3 на поверхности антигенпрезентирующих клеток направлено на T_{x1} , T_{x2} , T_{x17} и фолликулярные Т-клетки ($T_{\text{фк}}$). Указанные клетки, в свою очередь, опосредованно, путем секреции цитокинов, активируют В-клетки и влияют на синтез антидесмоглеиновых антител. T_{x1} секретируют интерферон (ИФН) γ , интерлейкины (ИЛ) 2, 12; T_{x2} — ИЛ 4, 5, 6, 10, 13; T_{x17} — ИЛ 17, 21, 22, 26, воздействующие на В-клетки (рис. 2). При этом сами кератиноциты выделяют фактор некроза опухоли (ФНО) α и ИЛ 1, усугубляющие потерю десмосомальной адгезии и принимающие участие в образовании пузырей [10].

Цитокины, выделяемые T_{x1} (например, ИФН γ), способны индуцировать синтез антидесмоглеиновых IgG1 и IgG2, тогда как продукция подтипов IgG4 и IgE опосредована активацией T_{x2} [10, 19].

Указанные выше цитокины играют ключевую роль в аутореактивности В-клеток, снижая или повышая их активность. Далее В-клетки могут трансформироваться в плазматические клетки, которые секретируют высокоаффинные антитела к десмоглеину-3 [10].

Особое место в патогенезе пузырчатки занимает недавно изученная группа Т-клеток-хелперов T_{x17} , которые принципиально отличаются от T_{x1} и T_{x2} . Они секретируют ИЛ 17, 17F, 22, а для их собственной дифференциации требуется ряд других цитокинов. В нескольких исследованиях было обнаружено повышенное содержание T_{x17} в сыворотке крови и коже больных пузырчаткой [20, 21]. В исследовании R.C. Xu выявлено значительное увеличение популяции T_{x17} у больных пузырчаткой по сравнению со здоровыми добровольцами. Еще более значительное повышение содержания T_{x17} наблюдали у больных с обострением дерматоза, т.е. установлена корреляция между содержанием T_{x17} и ИЛ 17 и степенью остроты дерматоза. Авторы полагают, что T_{x17} могут оказаться одной из причин аутоиммунного процесса [10, 22].

Лечение пузырчатки

Основным средством, позволяющим добиться положительных терапевтических результатов у больных пузырчаткой, являются системные глюкокортикоиды, которые назначают в виде монотерапии и в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами.

Впервые глюкокортикоиды были использованы в лечении больных истинной акантолитической пузырчаткой в 1951 г. [23]. До введения терапии системными глюкокортикоидами смертность больных пузырчаткой достигала 50% [24]. Если пациент выживал в течение года после постановки диагноза, достоверность диагноза ставилась

161

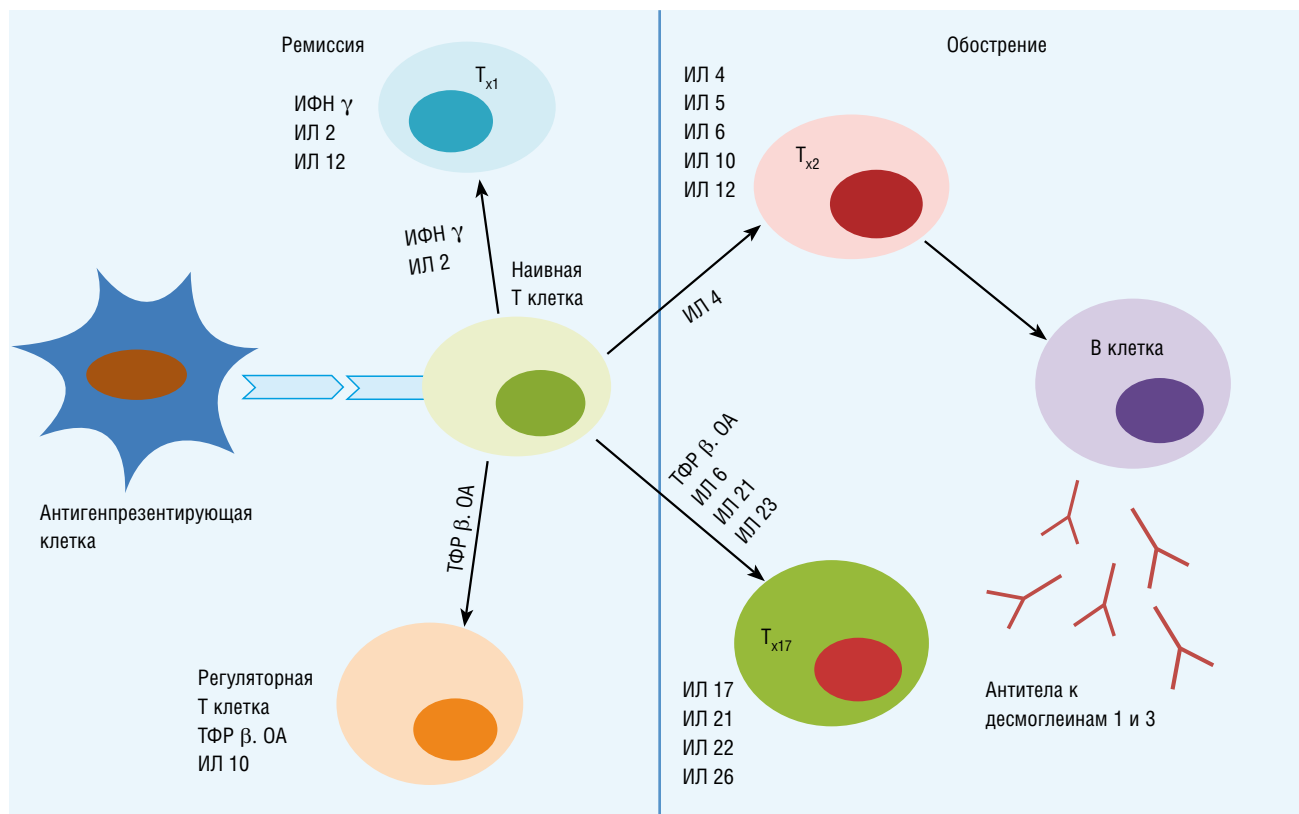


Рис. 2. Модель патогенеза вульгарной пузырчатки при ремиссии и при обострении заболевания.

Примечание. ИФН γ — интерферон γ , ИЛ — интерлейкин, ТФР β — трансформирующий фактор роста β , ОА — остеоартрит.

под сомнение. С внедрением терапии системными глюкокортикоидами в 1950-х гг. и иммунодепрессантами (циклоспорином, азатиоприном, метотрексатом, микофенолат мофетилом, циклофосфамидом) в 1960-х гг. прогноз заболевания постепенно улучшился. С целью контроля развития аутоиммунного процесса используют лечение глюкокортикоидами в течение длительного периода. Отмена гормональной терапии или быстрое снижение доз препаратов до минимальных в большинстве случаев приводит к рецидиву заболевания даже после длительной клинической ремиссии на поддерживающей дозе [25, 26]. Однако длительное применение препаратов указанных групп сопровождается рядом нежелательных явлений, в особенности у пациентов,отягощенных соматически (диабет, гипертоническая болезнь и т.д.) [2].

Лечение вульгарной пузырчатки высокими дозами системных глюкокортикоидов в течение длительного периода времени (монотерапия или в сочетании с иммунодепрессантами) позволило снизить смертность от данного заболевания с 70 до 30% [21].

Новые методы терапии пузырчатки

За последнее десятилетие были разработаны препараты моноклональных антител, направленные на уменьшение числа В-клеток. Их успешно применяют в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом и аутоиммунных заболеваний. Наиболее изученный препарат моноклональных антител против антигена CD20 — ритуксимаб — продемонстрировал свою эффективность более чем у 1 млн пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами и у пациентов с ревматоидным артритом, невосприимчивых к ингибиторам ФНО α . Учитывая потенциальное воздействие ритуксимаба на В-клетки, он был использован в научных целях в лечении многих аутоиммунных заболеваний, в т.ч. вульгарной пузырчатки [27].

Ритуксимаб — это химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В лимфоцитов.

Ритуксимаб связывается с CD20-экспрессирующими В лимфоцитами, от пре-В клеток до ранних плазмобластов, исключая про-В клетки и плазматические клетки. Поскольку CD20 отсутствует на стволовых клетках и других предшественниках В-клеток, а также на плазматических клетках, выраженного угнетения костного мозга и нарушения продукции нормальных антител не происходит.

У человека ритуксимаб способен снижать число CD20 В лимфоцитов в периферической крови, селезенке, костном мозге, синовиальной оболочке, слюнных железах. Ритуксимаб вызывает гибель В-клеток путем активации следующих механизмов:

- стимуляции апоптоза В-клеток;
- комплементзависимой цитотоксичности;
- антителозависимой клеточной цитотоксичности [27–29].

В исследовании R.J. Feldman и соавт. лечение ритуксимабом получали 153 пациента с вульгарной пузырчаткой [27]. Пациенты в среднем наблюдались 14,2 мес. Полная или частичная клиническая ремиссия зарегистрирована у 65% пациентов, в то время как при лечении преднизолоном в сочетании с иммунодепрессантами этот показатель составил всего 30%. Более того, 1/3 пациентов, у которых была достигнута клиническая ремиссия после приема ритуксимаба, не требовалась дополнительная системная терапия для профилактики рецидивов заболевания. На основании результатов исследования R.J. Feldman и со-

авт. настоятельно рекомендуют применение ритуксимаба у больных пузырчаткой, особенно в случаях резистентных форм заболевания или при развитии серьезных побочных эффектов к стандартной терапии [27].

Согласно результатам метаанализа A.R. Ahmed и соавт. [30], 500 пациентов с резистентной к стандартной терапии вульгарной пузырчаткой получали ритуксимаб в различных дозировках (по протоколам для ревматоидного артрита или лимфомы срок наблюдения составлял 21,9 и 28,9 мес, соответственно). Подавляющее большинство пациентов также получали системные глюкокортикоиды до, во время или после лечения ритуксимабом. В течение менее чем 6 нед у 90–95% больных развилась клиническая ремиссия. Полное разрешение высыпаний было достигнуто за 3–4 мес. Небольшая часть пациентов оставалась в фазе ремиссии без дополнительной системной терапии в течение всего срока наблюдения. Большая часть пациентов получала системные глюкокортикоиды и иммунодепрессанты в небольших дозировках после терапии ритуксимабом. По результатам данного метаанализа ритуксимаб продемонстрировал себя как эффективное средство для лечения пузырчатки. Тем не менее частота рецидивов заболевания как после лечения ритуксимабом, так и после стандартной терапии, остается высокой. По мнению авторов, возможна разработка протокола лечения пузырчатки ритуксимабом, при использовании которого ремиссия будет достигать нескольких лет без необходимости приема системных глюкокортикоидов или других иммунодепрессантов. Протоколы, применяемые в настоящее время, не учитывают особенностей патофизиологии пузырчатки, поскольку нормальные В-клетки, опухолевые В-клетки и В-клетки, обнаруживаемые у больных пузырчаткой, значительно различаются по морфологии и функциям. Серьезной проблемой использования ритуксимаба является восстановление иммунорегуляторных механизмов, которые нарушаются при приеме препарата [30].

В исследовании L. Lunardon и соавт., проведенном на 31 больном, наблюдали клиническое улучшение у всех пациентов, а у 18 пациентов из 31 (58%) была достигнута полная клиническая ремиссия после лечения ритуксимабом (при отсутствии или минимальной системной терапии) [31]. Оказалось, что у пациентов, достигнувших полной ремиссии, средняя продолжительность заболевания до начала терапии ритуксимабом составила 19 мес, а у тех, кто не достиг полной ремиссии, — 86 мес. Авторы утверждают, что раннее начало лечения ритуксимабом значительно повышает эффективность терапии и прогноз заболевания [31].

N. Colliau и соавт. исследовали число антидесмоглеиновых В-клеток у пациентов, у которых установилась полная или неполная клиническая ремиссия после терапии ритуксимабом [32]. Ими показано, что у пациентов с полной ремиссией содержание транзитных В-клеток и ИЛ 10-секретирующих регуляторных В-клеток в 4 раза превышало таковое у пациентов с неполной ремиссией. Более того, полная клиническая ремиссия была ассоциирована с модификацией первичных В-клеток и элиминацией циркулирующих антидесмоглеиновых IgG+ В-клеток. Авторы полагают, что отсроченными эффектами ритуксимаба являются нарушение созревания В-клеток, пролонгирование жизни недифференцированных В-клеток и отсроченная реактивация В-клеток памяти, что приводит к постепенному исчезновению антидесмоглеиновых В-клеток и продолжительному эффекту ритуксимаба у больных пузырчаткой. Авторы также утверждают, что ритуксимаб способен не только вызывать продолжитель-

ную клиническую ремиссию при значительном снижении дозы системных глюкокортикоидов, но, в ряде случаев, вызывать функциональное излечение заболевания [32].

В рекомендациях по диагностике и лечению пузырчатки Европейского дерматологического форума и Европейской академии дерматологии и венерологии от 2015 г. ритуксимаб указан в качестве терапии второй линии (у пациентов с резистентной формой пузырчатки или при наличии противопоказаний к приему иммунодепрессантов) в дозировке 1 г внутривенно 1 раз/в нед в течение 2 нед или 375 мг/м² 1 раз/нед в течение 4 нед [33].

Антицитокиновая терапия является перспективным направлением в лечении пузырчатки. В качестве потенциальных мишеней для терапии также могут рассматриваться цитокины, участвующие в патогенезе заболевания: ФНО α , ИЛ 1, 6, 4 и др. [21].

В ряде исследований показана эффективность биологических препаратов против ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) у больных пузырчаткой [34–39].

Таргетным препаратом против ИЛ 1 является анакинра — рекомбинантный антагонист рецептора человеческого ИЛ 1, который изначально был синтезирован для лечения сепсиса. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food & Drug Administration, FDA, США) для лечения ревматоидного артрита. В настоящее время изучают эффективность другого препарата человеческих моноклональных антител против ИЛ 1 — канакинумаба, в качестве показаний к которому выделены диабет 2-го типа, подагра, ревматоидный артрит [40–42].

Для клинического использования также одобрен препарат моноклональных антител против ИЛ 6 тоцилизумаб. Ряд исследователей подтвердили его эффективность при ревматоидном артрите [40, 43]. Тоцилизумаб одобрен FDA для лечения ревматоидного артрита в 2010 г. [44].

В связи с появлением данных о том, что T_{H2} играют одну из ключевых ролей в патогенезе пузырчатки, биологические препараты против ИЛ 4 могли бы стать эффективным методом терапии данного дерматоза. В настоящее время тестируют препараты моноклональных антител против ИЛ 4 (пасколизумаб) и растворимых рецепторов к ИЛ 4 [45, 46].

Таким образом, цитокины, ответственные за межклеточное взаимодействие между лейкоцитами, могут стать потенциальными мишенями для разработки к ним таргетных препаратов. Тем не менее ни у одного из вышеуказанных средств нет показаний к применению при терапии вульгарной пузырчатки. Как было изложено выше, ритуксимаб одобрен FDA для лечения резистентных или рецидивирующих форм ревматоидного артрита, неходжкинских лимфом, хронического лимфоцитарного

лейкоза, но не показан для лечения пузырчатки. В то же время в клинических рекомендациях по диагностике и лечению пузырчатки Европейского дерматологического форума и Европейской академии дерматологии и венерологии от 2015 г. ритуксимаб рекомендован в качестве иммуносупрессивной адьювантной терапии второй линии у пациентов с резистентной формой пузырчатки либо при наличии противопоказаний к приему иммунодепрессантов.

Изучение эффективности и безопасности существующих биологических препаратов у больных пузырчаткой необходимо для расширения официальных показаний к их применению.

Заключение

С учетом вышеизложенного новым перспективным подходом к эффективному лечению пузырчатки и иных аутоиммунных заболеваний в дерматологии является использование препаратов, оказывающих блокирующее действие на экспрессию цитокинов. Дальнейшее направление научных исследований безопасности и эффективности применения моноклональных антител в качестве средства таргетной терапии заключается в поиске узкоспецифической мишени среди уже известных цитокинов и новых специфических мишеней пузырчатки. С этой целью в ГНЦ дерматовенерологии и косметологии проводятся работы по созданию экспериментальной модели пузырчатки на лабораторных животных (новорожденных мышей линии Balb/c). Разработаны технологии выделения препаратов суммарных иммуноглобулинов класса G из сывороток крови больных истинной акантолитической пузырчаткой и здоровых добровольцев методом аффинной хроматографии для последующего введения лабораторным животным. Выполняются экспериментальные работы по введению лабораторным животным препаратов суммарных иммуноглобулинов класса G, содержащих антитела к десмоглеину-3, полученные от больных пузырчаткой и здоровых добровольцев. В экспериментах удалось добиться появления клинических симптомов заболевания на коже лабораторных животных (пузырей и последующих эрозий), что подтверждается патоморфологической картиной. В настоящее время ведется работа по валидации полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *PMЖ* 2007; 15 (26):1958–1963.
2. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; 4: 19–27.
3. Tamgadge S., Tamgadge A., Bhatt D.M., Bhalerao S, Pereira T. et al. *Contemp. Clin. Dent*. 2011; 2: 134–137.
4. Groves R.W. *Clin. Med*. 2009; 9 (4): 371–375.
5. Chmurova N., Svecova D. *Bratislava Med. J.* 2009; 110 (8): 500–503.
6. Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R., Fleming K.M., Smith C.J.P., West J. *BMJ*. 2008; 337: a180.
7. Mimouni D., Bar H., Gdalevich M., Katzenelson V., David M. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. 2010; 24: 947–952.
8. Yan L., Wang J.-M., Zeng K. *Br. J. Dermatol*. 2012; 167 (4): 768–777.
9. Mortazavi H., Amirzargar A.A., Esmaili N., Toofan H., Ehsani A.H., Hosseini S.H. *J. Dermatol*. 2013; 40 (4): 244–248.
10. Pan M., Zhu H., Xu R. *J. Dermatol*. 2015; 42 (1): 11–17.
11. Meyer N., Misery L. *Autoimmun. Rev*. 2010; 9 (5): A379–A382
12. Thomas M., Paul C., Berard E., Fortenfant F., Mazereeuw-Hautier J., Livideanu C. et al. *Dermatology*. 2010; 220 (2): 97–102.
13. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. *М.: Мед. лит*. 2006. 672 с.

14. Satyam A., Khandpur S., Sharma V.K., Sharma A. *Immunol. Invest.* 2009; 38 (6): 498–509.
15. Grando S.A. *Autoimmunity.* 2012; 45 (1): 7–35.
16. Pfitzner M., Niedermeier A., Hertl M., Eming R. *Eur. J. dermatology.* 2007; 17 (1): 4–11.
17. Hertl M., Eming R., Veldman C. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (5): 1159–1166.
18. Wada N., Nishifuji K., Yamada T., Kudoh J., Shimizu N., Matsumoto M. et al. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (2): 410–417.
19. Kim J.M., Rasmussen J.P., Rudensky A.Y. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (2): 191–197.
20. Zhu H., Chen Y., Zhou Y., Wang Y., Zheng J., Pan M. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32 (1): 114–123.
21. Giordano C.N., Sinha A.A. *Autoimmunity.* 2012; 45 (6): 427–439.
22. Arakawa M., Dainichi T., Yasumoto S., Hashimoto T. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 53 (3): 228–231.
23. Xu R.-C., Li W.-P., Zhao X.-Q., Yuan H.-J., Zheng J., Pan M. *Eur. J. Dermatol.* 2013; 23 (6): 795–802.
24. Thorn G.W., Forsham P.H., Frawley T.F., Hill, S.R., Roche, M., Staehelin D.W. et al. *N. Engl. J. Med.* 1950; 242 (22): 865–872.
25. Mutasim D.F. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007; 3 (1): 29–40.
26. Ruocco E., Wolf R., Ruocco V., Brunetti G., Romano F., Lo Schiavo A. *Clin. Dermatol.* 2013; 31 (4): 382–390.
27. Feldman R.J., Ahmed A.R. *Clin. Immunol.* 2011; 7 (4): 529–541.
28. Lunardon L., Payne A.S. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2012; 147 (3): 269–276.
29. Motta G., Cea M., Moran E., Carbone F., Augusti V., Patrone F. *Clin Dev Immunol.* 2010; 428253.
30. Ahmed A.R., Shetty S. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (4): 323–331.
31. Lunardon L., Tsai K.J., Propert K.J., Fett N., Stanley J.R., Werth V.P., Tsai D.E. et al. *Arch. Dermatol.* 2012; 148 (9): 1031–1036.
32. Colliou N., Picard D., Caillot F., Calbo S., Le Corre S., Lim A. et al. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (175): 175ra30.
33. Hertl M., Jedlickova H., Karpati S., Marinovic B., Uzun S., Yayli S.J. et al. *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29 (3): 405–414.
34. Vojáčková N., Fialová J., Vaňousová D., Hercogová J. *Dermatol. Ther.* 2012; 25 (1): 95–97.
35. Fiorentino D.F., Garcia M.S., Rehmus W., Kimball, A.B. *Arch. Dermatol.* 2011; 147 (1): 117–118.
36. Howell S.M., Bessinger G.T., Altman C.E., Belnap C.M. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53 (3): 541–543.
37. Jacobi A., Shuler G., Hertl M. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153 (2): 448–449.
38. Lin M.-H., Hsu C.-K., Lee J.Y.-Y. *Arch. Dermatol.* 2005; 141 (6): 680–682.
39. Pardo J., Mercader P., Mahiques L., Sanchez-Carazo J.L., Oliver V., *Fortea J.M.* 2005; 153 (1): 222–223.
40. Ludwig R.J., Schmidt E. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2009; 144 (4): 339–349.
41. Church L.D., McDermott M.F. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2009; 11 (1): 81–89.
42. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080650.htm> (available: 08.04.2015).
43. Choy E.H.S., Isenberg D.A., Garrood T., Farrow S., Ioannou Y., Bird H. et al. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (12): 3143–3150.
44. Actemra (tocilizumab) FDA Approval History - Drugs.com [Online]. URL: <http://www.drugs.com/history/actemra.html> (accessed: 06.03.2015).
45. Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J., Claussen L., Whitmore J.B., Agosti J.M. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1816–1823.
46. Hart T.K., Blackburn M.N., Brigham-Burke M., Dede K., Al-Mahdi N., Zia-Amirhosseini P. et al. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 130 (1): 93–100.
47. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109106.htm> (available: 08.04.2015).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кубанова Анна Алексеевна, доктор медицинских наук, академик РАН, директор ГНЦДК

Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (499) 785-20-15, e-mail: info@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ГНЦДК

Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (499) 785-20-83, e-mail: alex@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ГНЦДК

Адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, тел.: +7 (499) 785-20-96, e-mail: karamova@cnikvi.ru