

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, С.С. Акулова¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.Н. Фетисова¹, Е.Л. Семикина¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 11.04.2013 г., принята к печати: 25.04.2013 г.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения ритуксимабом при длительном наблюдении детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Участники и методы исследования:** были проанализированы результаты лечения 60 детей, страдающих системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (33 девочки и 27 мальчиков), в возрасте от 1 года до 18 лет (средний возраст 8,7 лет), наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Длительность болезни на момент назначения ритуксимаба в среднем составила 5,3 года. На момент начала терапии ритуксимабом у всех детей присутствовал активный суставной синдром, тяжелые системные проявления и высокие лабораторные показатели активности заболевания. В качестве показателей улучшения были использованы педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов. Перед применением препарата было получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НЦЗД» РАМН; представителями пациентов и больными старше 14 лет подписано информированное согласие. **Результаты:** препарат индуцировал ремиссию у 26 из 60 (43%) пациентов: у 9 после 1-го курса лечения, у 8 — после 2-го, у 6 — после 3-го, у 3 — после 4-го. Максимальная длительность ремиссии составила 5 лет 4 мес, минимальная — 6 мес. Другие генно-инженерные биологические препараты были назначены 34 (57%) пациентам: в связи с развитием первичной неэффективности — 15, вторичной неэффективности — 10; в связи с парциальной неэффективностью — 9 пациентам. Переносимость препарата была удовлетворительной у большинства детей. Нежелательные явления проявлялись трансфузионными реакциями на введение ритуксимаба, инфекциями различной степени тяжести, нейтропенией. **Выводы:** ритуксимаб высокоэффективен у больных тяжелым системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Препарат индуцировал ремиссию болезни у пациентов, ранее считавшихся малокурабельными, с низким статусом физической и социальной адаптации.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, лечение, генно-инженерные биологические препараты, ритуксимаб, В лимфоциты, CD20.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 89–100)

E.I. Alekseeva^{1, 2}, S.I. Valieva¹, S.S. Akulova¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, T.V. Sleptsova¹, E.V. Mitenko¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.N. Fetisova¹, E.L. Semikina¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Efficacy and Safety of Prolonged Rituximab Treatment in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Aim: to assess efficacy and safety of rituximab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis under prolonged follow-up.

Patients and methods: results of treatment of 60 children (33 girls and 27 boys) with systemic variant of juvenile idiopathic arthritis being followed-up in rheumatology department of the Federal State Institution «Scientific Centre of Children Health» of RAMS (FSI «SCCH» RAMS) were analyzed. The mean age of children was 8,7 years. The mean duration of disease course at the moment of first rituximab administration was 5,3 years. At the beginning of rituximab therapy all children had active articular syndrome, severe systemic manifestations and significantly increased laboratory markers of activity. As the signs of improvement the authors used pediatric criteria of the American College of Rheumatology. The treatment was approved by the local ethic committee of the FSI «SCCH» RAMS; the patients' representatives and patients older than 14 years old had signed informed agreement. **Results:** remission was induced in 26 of 60 (43%) patients: in 9 of them after the 1st course of treatment, in 8 — after the 2nd, in 6 — after the 3d and in 3 — after the 4th. The maximal duration of remission was 5 years 4 months, minimal — 6 months. Other genetically engineered drugs were administered to 34 (57%) of the patients: due to the primary inefficiency in 15, secondary inefficiency — in 10; due to partial inefficiency — in 9 children. The drug was well-tolerated in most of the patients. Undesirable effects were represented by transfusional reactions to the rituximab infusion, infections with different severity and granulocytopenia. **Conclusions:** rituximab has high efficiency in patients with severe systemic variant of juvenile idiopathic arthritis. The drug induced remission in patients who had been considered almost incurable, with low status of physical and social adaptation.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, treatment, genetically engineered biological drugs, rituximab, B lymphocytes, CD20.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 89–100)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — заболевание мультифакторной природы, протекающее с генерализованным поражением опорно-двигательного аппарата и вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов. Это наиболее тяжелый вариант течения ЮИА, при котором часто развиваются такие грозные проявления заболевания, как кардит, интерстициальное поражение легких и серозит. У 1/2 пациентов рецидивирует хронический полиартрит (с или без системных проявлений), прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается функциональная недостаточность [1].

Лечение сЮИА — сложная проблема в детской ревматологии, что обусловлено невысокой эффективностью метотрексата [1] и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) при этой форме заболевания [2].

Длительное изучение патогенеза ЮИА определило ряд основных путей, вовлеченных в патогенез заболевания. Было установлено, что в развитии патологических изменений при ЮИА принимают участие многие клеточные популяции, включая В и Т клетки, дендритные клетки, макрофаги, моноциты и фибробласты [3]. Повреждение тканей при ЮИА обусловлено как гуморальными, так и клеточными механизмами. Аутоантитела вызывают цитотоксический эффект в результате активации ими системы комплемента, способствуют фагоцитозу клеток-мишеней, инициируют антителозависимую клеточную цитотоксичность. Аутореактивные CD8⁺ Т клетки вызывают цитоллиз тканей посредством секреции перфорины и гранзимов, CD4⁺ Т лимфоциты усиливают тканевые поражения, мобилизуя клетки зоны воспаления и стимулируя высвобождение ими медиаторов. Помимо избыточной активации Т хелперов, при ЮИА отмечена значительная активация супрессорно-цитотоксических лимфоцитов (Т киллеров) и натуральных киллеров (NK-клеток) [4].

Активную роль в развитии событий при ЮИА играют В лимфоциты. Их функции могут изменяться при нарушении регуляции на самых разных клеточных уровнях: дефект Т-зависимой активации В лимфоцитов, изменение уровня экспрессии поверхностных молекул В клеток, нарушение созревания и дифференцировки В клеток [5, 6]. Нарушение созревания В лимфоцитов может сделать возможной генерацию, активацию и дифференцировку последних; клональная экспансия В клеток приводит к секреции патогенных аутоантител. Роль аутореактивных В клеток не ограничивается только секрецией аутоантител, участвуют и другие В-клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т лимфоцитов в качестве антигенпрезентирующих клеток или непосредственных участников реакции местного воспаления [7].

Важная роль в истощении пула аутоагрессивных CD20 В лимфоцитов принадлежит препарату ритуксимаб. Это биологический агент, полученный генно-инженерным способом, представляющий собой химерные моноклональные антитела к рецептору CD20 на поверхности В лимфоцитов. Молекулы CD20 присутствуют на В клетках на всех стадиях развития за исключением стволовых гемопоэтических, пре-В и нормальных плазматических клеток [8]. Исходя из характеристик гена, кодирующего этот маркер, CD20 представляет собой мембраносвязанный фосфопротеин с молекулярной массой 33–37 кДа. Его структура включает 4 трансмембранных области, экстрацеллюлярную петлю из 44 аминокислотных остатков и цитоплазматические N- и C-концы [9]. На основе анализа структурной гомологии установлено, что CD20 функционирует в качестве субъединицы кальциевого канала [10],

что может объяснять влияние связывания CD20 на активацию, дифференцировку и прогрессирование клеточного цикла В лимфоцитов от G₁ к S фазе [10, 11]. Для применения этого маркера в качестве терапевтической мишени важно, что связывание CD20 не модулирует его экспрессию и существенно не влияет на прохождение молекул через мембрану. CD20 также не отходит от мембраны, и не найдено никакого его аналога, мембранного или секретируемого, который мешал бы применению этого маркера в качестве мишени для В-клеточной терапии. Ритуксимаб связывает молекулу CD20 на поверхности В клеток и индуцирует их удаление при помощи эффекторных механизмов организма-хозяина [12].

Ритуксимаб был впервые применен для лечения неходжкинских лимфом [13, 14], а с 2006 г. препарат зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит» [15].

В клинических исследованиях была показана достаточная эффективность и безопасность применения ритуксимаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Результаты исследования DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA), в которые были включены пациенты с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО α , показали, что в группе больных, получавших ритуксимаб, у значительно большего числа наблюдаемых был получен клинический ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) и было зарегистрировано улучшение показателей качества жизни. Анализ результатов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия метотрексатом [16, 17].

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) с 2007 г. проводится исследование по оценке эффективности и безопасности лечения ритуксимабом детей с ЮИА [18–20]. Результаты применения препарата у детей с различными вариантами ЮИА описаны в единичных работах [15].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения ритуксимабом при длительном наблюдении детей с сЮИА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Были проанализированы результаты лечения 60 детей, страдающих сЮИА (33 девочки и 27 мальчиков), в возрасте от 1 года до 18 лет, наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГБУ «НЦЗД» РАМН.

Диагноз сЮИА устанавливали на основании классификации ювенильных артритов, предложенной Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) [1].

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Медиана возраста составила 8,7 лет. Длительность болезни на момент назначения ритуксимаба — 5,3 года (табл. 1). У всех детей имелись внесуставные проявления заболевания: фебрильная лихорадка — у 54 (90%), пятнисто-папулезная сыпь — у 30 (50%), лимфаденопатия — у 42 (70%), гепатомегалия — у 12 (20%), спленомегалия — у 11 (18%), кардит — у 7 (11%), пневмонит — у 3 (5%). На момент начала лечения у большинства больных суставной синдром носил полиартикулярный характер. Почти все предъявляли жалобы на плохое самочувствие,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся ритуксимабом ($n = 60$)

Показатель	Значение ($n = 60$), Ме (25; 75)
Девочки/мальчики	33/27
Возраст на момент исследования, годы	8,7 (3,1; 18,0)
Длительность болезни на момент назначения ритуксимаба	5,3 (0,6; 11,0)
Число системных проявлений на одного больного	4,5 (1,0; 5,0)
Число суставов с активным артритом	11,0 (1,0; 28,0)
Длительность утренней скованности, мин	60,0 (0; 240,0)
Болевой синдром по оценке пациента; ВАШ, баллы	60 (10,0; 100,0)
Активность болезни по общей оценке врача; ВАШ, баллы	80 (10,0; 100,0)
Концентрация гемоглобина, г/л	105 (71,0; 120,0)
Число тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	530 (150,0; 580,0)
Число лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	10,0 (5,5; 18,0)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (N до 20 мм/ч)	44,0 (20,0; 75,0)
С-реактивный белок, мг/л (N до 5 мг/л)	8 (2,0; 14,9)
В лимфоциты CD 19+, % (N 6–18%)	7 (1,0; 42,0)
В лимфоциты CD20+, % (N 6–18%)	10,2 (1,0; 57,0)
Функциональная способность по CHAQ	1,5 (1,1; 1,6)

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (от 0 до 100 баллов); CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (от 0 до 3 баллов).

Таблица 2. Предшествующая терапия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Число больных ($n = 60$)	Доза препарата, М $\pm$ m
Длительность предшествующей противоревматической терапии, годы	60	4,2 (0,2; 10,5)
Преднизолон <i>per os</i>	36	$0,7 \pm 0,34$ мг/кг в сутки
Пульс-терапия метилпреднизолоном	56	$12,5 \pm 4,3$ мг/кг
Инфликсимаб	19	$6,5 \pm 2,5$ мг/кг
Тоцилизумаб	5	$10,5 \pm 0,5$ мг/кг
Метотрексат, мг/м ² в неделю	5	$18,3 \pm 5,1$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Циклоспорин (мг/кг в сутки)	28	$17,2 \pm 4,7$ $4,1 \pm 0,5$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Преднизолон <i>per os</i> (мг/кг в сутки)	6	$17,8 \pm 6,20$ $63 \pm 0,12$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Циклоспорин (мг/кг в сутки) + Преднизолон <i>per os</i> (мг/кг в сутки)	21	$17,8 \pm 6,2$ $3,9 \pm 0,4$ $0,34 \pm 0,17$

выраженную утреннюю скованность, болевой синдром. Заболевание у всех детей характеризовалось непрерывно рецидивирующим течением, высокой активностью. В клиническом анализе крови у большинства отмечена гипохромная анемия, лейко- и тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) (см. табл. 1).

Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с сЮИА зарегистрирован активный суставной синдром, тяжелые системные проявления и высокие лабораторные показатели активности заболевания.

Предшествующая терапия

До начала лечения ритуксимабом всем пациентам, включенным в исследование, проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 2).

Все больные получали иммунодепрессанты: метотрексат ($n = 5$); метотрексат с циклоспорином ($n = 28$); метотрексат с преднизолоном ($n = 6$); метотрексат с циклоспорином и преднизолоном ($n = 21$). Длительность противоревматической терапии до назначения ритуксимаба составила 4,2 (0,2; 10,5) года. Несмотря на постоянное лечение иммунодепрессантами и глюкокортикоидами, заболевание непрерывно рецидивировало, прогрессировала инвалидность.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 36 (60%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в средней дозе $0,7 \pm 0,34$ мг/кг массы тела в сутки; все пациенты получали пульс-терапию метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом 51 (85%) больному

проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети получали нестероидные противовоспалительные препараты.

В наблюдаемой группе 24 пациента получали генно-инженерные биологические препараты: 19 человек — инфликсимаб, 5 — тоцилизумаб. Инфликсимаб вводили в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение (от 4,5 до 12,5 мг/кг на введение). У 12 пациентов после 1–3-й инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии, в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес, было отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО α ; 5 пациентам анти-ФНО-терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 2 — в связи с развитием нежелательных явлений.

Средняя доза тоцилизумаба была равна $10,5 \pm 0,5$ мг/кг массы тела в сутки, препарат вводили внутривенно 1 раз в 2 нед. Терапия тоцилизумабом была отменена у всех пациентов в связи с неэффективностью в среднем через 6,2 мес (4,0; 10,0).

Фоновая терапия

Ритуксимаб назначали в сочетании с иммунодепрессантами, доза которых оставалась стабильной в течение 1 мес (табл. 3).

До начала лечения ритуксимабом 5 пациентов получали метотрексат; 28 — комбинацию метотрексата и циклоспорина; 6 — метотрексат с преднизолоном *per os*; 21 — метотрексат в сочетании с циклоспорином и преднизолоном *per os*. Предварительно было прекращено лечение другими биологическими препаратами. Минимальный перерыв после введения генно-инженерного биологического препарата составил 12 нед, максимальный — 18 мес.

Методы исследования

Критерии включения:

- неэффективность высоких доз метотрексата, комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом и циклоспорином (в т.ч. в сочетании с глюкокортикоидами для перорального приема), а также отсутствие эффекта от применения генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов ФНО α и блокатора рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6;
- наличие тяжелых персистирующих системных проявлений заболевания (фебрильная лихорадка, кардит, сыпь, серозит, пневмонит);
- высокие лабораторные показатели активности болезни;
- нарастание функциональной недостаточности суставов.

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Оценивали число системных проявлений на одного больного (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, кар-

дит, пневмонит), число суставов с активным артритом (боль, припухлость, нарушение функции), длительность утренней скованности, активность болезни по субъективной оценке пациента (нет боли — 0 баллов, сильная боль — 100 баллов по визуально-аналоговой шкале, ВАШ), активность болезни по общей оценке лечащего врача (нет активности — 0 баллов, максимальная активность — 100 баллов по ВАШ). Также анализировали лабораторные показатели активности болезни: СОЭ, концентрация гемоглобина в эритроцитах, число тромбоцитов (по данным клинического анализа крови), сывороточная концентрация СРБ, сывороточная концентрация иммуноглобулинов класса IgG (по данным иммунологического анализа крови).

У всех пациентов были определены основные популяции лимфоцитов крови (CD19 и CD20 В лимфоциты, клетки-киллеры CD3+16+56+ и CD16+56+, активированные супрессорно-цитотоксические лимфоциты CD57+CD8+, CD8+DR+CD28+) с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Исследование выполнялось на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Использовали меченные флуорохромами моноклональные антитела (BD Biosciences, США). Оценку результатов проводили на проточном цитометре «FACS Calibur» (BD Biosciences, США). Для сбора данных использовали программу «Cell Quest». Содержание основных субпопуляций лимфоцитов крови определяли в процентном отношении от числа всех клеток лимфоидного региона до начала терапии ритуксимабом (см. табл. 1), затем через 6 мес, и далее 1 раз в год на протяжении 5 лет.

Всем пациентам была произведена оценка функциональной способности по опроснику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire, от 0 до 3 баллов) до начала терапии и на фоне лечения ритуксимабом.

К критериям исключения относили наличие туберкулезной инфекции, очагов хронической инфекции, вирусных гепатитов В или С, сахарного диабета, почечной или печеночной недостаточности, ВИЧ-инфекции.

Перед введением ритуксимаба все пациенты были обследованы на туберкулезную инфекцию. Использовали кожные туберкулиновые пробы, а также проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. Всем больным выполнено мониторирование основных биохимических показателей сыворотки крови (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, электролиты), клинический анализ крови и мочи, выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенологическое исследование пораженных суставов. Также дети были обследованы на ВИЧ-инфекцию и наличие вирусных гепатитов В и С.

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии на момент включения в исследование ($n = 60$)

Препарат	Число больных	Доза препарата, М $\pm$ m
Метотрексат, мг/м ² в неделю	5	$18,3 \pm 5,1$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Циклоспорин (мг/кг в сутки)	28	$17,2 \pm 4,7$ $4,1 \pm 0,5$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Преднизолон <i>per os</i> (мг/кг в сутки)	6	$17,8 \pm 6,20$ $63 \pm 0,12$
Метотрексат (мг/м ² в неделю) + Циклоспорин (мг/кг в сутки) + Преднизолон <i>per os</i> (мг/кг в сутки)	21	$17,8 \pm 6,2$ $3,9 \pm 0,4$ $0,34 \pm 0,17$

В качестве показателей улучшения были использованы педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}), по которым определяют: 30% улучшение — удовлетворительный эффект, 50% улучшение — хороший эффект, 70% улучшение — отличный эффект, 90% улучшение. Критерии включают: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью ВАШ, функциональную способность по СНАQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции и СОЭ. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания.

Статус неактивной болезни регистрировали, исходя из следующих критериев:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- нормальные значения СОЭ и СРБ;
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин.

Если статус неактивной болезни сохранялся в течение 6 последовательных месяцев наблюдения, то регистрировалась лекарственная ремиссия болезни. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 5 лет (табл. 4).

Поскольку ритуксимаб не зарегистрирован на территории Российской Федерации для применения по показанию «системный ювенильный идиопатический артрит», перед применением препарата было получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Представителями пациентов и пациентами старше 14 лет было подписано информированное согласие.

Ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю, на протяжении четырех последовательных недель. Скорость инфузии составляла 2 мл/мин. С целью предотвращения развития инфузионных реакций проводилось предварительное внутривенное введение глюкокортикоидов, а также противорвотных средств. Повторное введение ритуксимаба осуществляли через 16–24 нед или в другие сроки при сохранении или рецидиве системных проявлений, суставного синдрома, при высоких лабораторных показателях активности болезни. Число курсов ритуксимаба составило от 1 до 5 (табл. 5).

Статистическая обработка данных

Анализ результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Для выборок, не подчинявшихся закону нормального распределения, в качестве описательных статистик была использована медиана (Me, 50-й процентиль), а также 25-й и 75-й процентиля (нижний и верхний квартиль). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся закону нормального распределения, осуществляли методом «Friedman ANOVA» и «Kendalls concordance». Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка результатов исследования показала, что лечение ритуксимабом обеспечило статистически и клинически значимую положительную динамику системных

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от длительности наблюдения

Длительность наблюдения	Число пациентов (n = 60)
6 мес	60
1 год	45
2 года	39
3 года	32
4 года	27
5 лет	9

Таблица 5. Распределение пациентов по числу проведенных курсов ритуксимаба

Число курсов	Число пациентов (n = 60)
1	60
2	36
3	19
4	5
5	3

проявлений, клинических и лабораторных показателей активности болезни.

Ритуксимаб оказывал положительное влияние на системные проявления заболевания у большинства больных после первого курса терапии (6 мес наблюдения).

Спустя 6 мес лечения достоверно уменьшилось число системных проявлений на одного больного. У 45 (75%) пациентов купировалась лихорадка, прекратились высыпания (рис. 1, 2). Снизилась активность суставного синдрома, о чем свидетельствует уменьшение числа суставов с активным артритом (рис. 3), сокращение длительности утренней скованности (рис. 4), уменьшение числа суставов с нарушением функции. Наряду со снижением клинической активности болезни также снизились лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) (рис. 5, 6).

Через 6 мес улучшение по АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано у 65, 40 и 35% больных, соответственно, стадия неактивной болезни — у 15 (25%) пациентов (рис. 7).

Повторный курс лечения ритуксимабом через 24 нед был проведен 36 детям. Через 1 год эффективность ритуксимаба оценивали у 45 пациентов из 60. У 15 (17%) пациентов сохранялись периодическая лихорадка, сыпь. В связи с этим им были назначены другие генно-инженерные биологические препараты: 12 пациентам — тоцилизумаб, 3 — канакинумаб (рис. 8).

К 12 мес наблюдения у всех 45 пациентов была достигнута ремиссия системных проявлений болезни (после 1-го курса лечения ритуксимабом — у 14 человек, после 2-го — у 31). Также у этих больных статистически значительно уменьшилось число суставов с активным артритом (см. рис. 3), нарушением функции, снизились СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (см. рис. 5, 6), число тромбоцитов (рис. 9), возросла концентрация гемоглобина (рис. 10). Улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано у 80, 55 и 45% больных, соответственно, стадия неактивной болезни и ремиссия — у 18 (40%) пациентов (см. рис. 7).

Через 2 года наблюдения эффективность ритуксимаба оценивали у 39 пациентов из 45. У 26 (65%) пациентов сохранялась ремиссия: у 9 — после 1-го, у 17 — после

Рис. 1. Динамика системных проявлений (лихорадка) на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

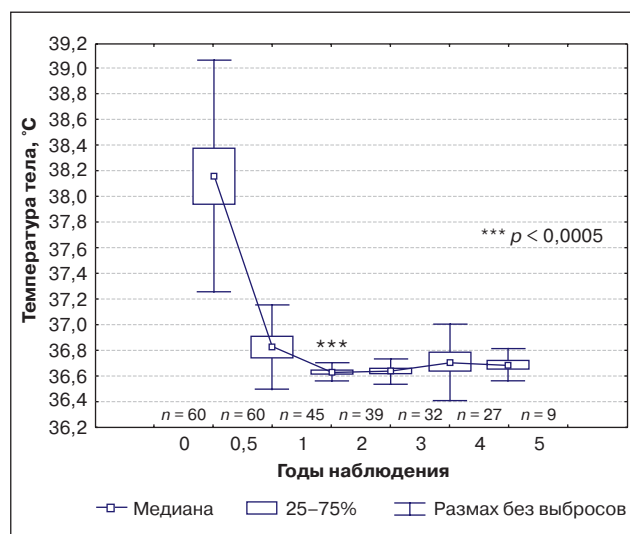


Рис. 2. Динамика числа системных проявлений (высыпания) на одного больного на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

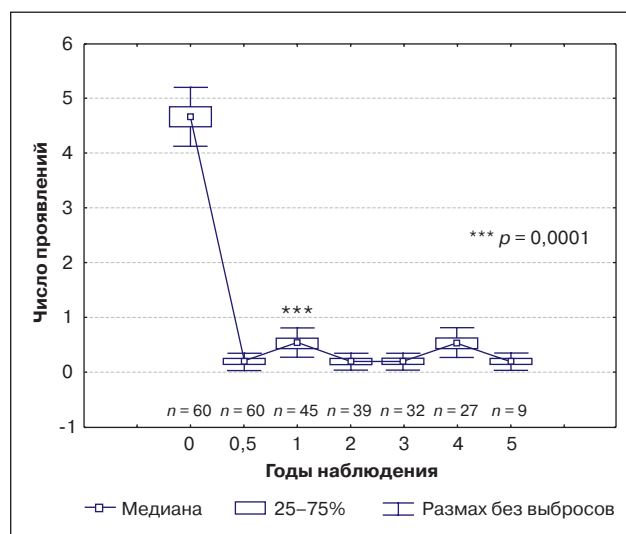


Рис. 3. Динамика числа суставов с активным артритом на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

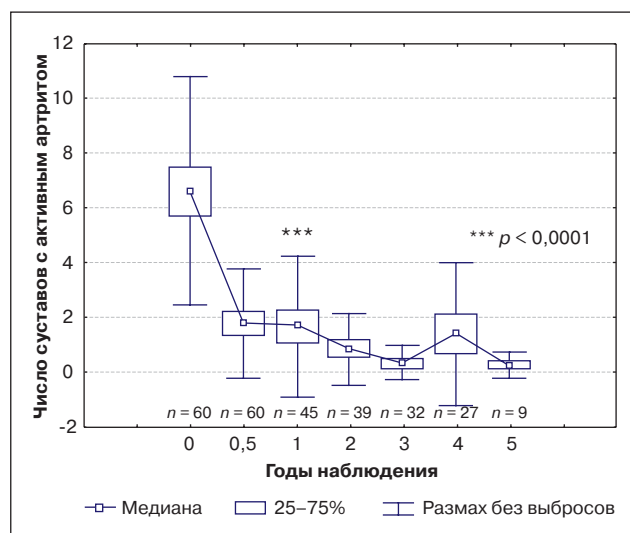


Рис. 4. Динамика длительности утренней скованности (мин) на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

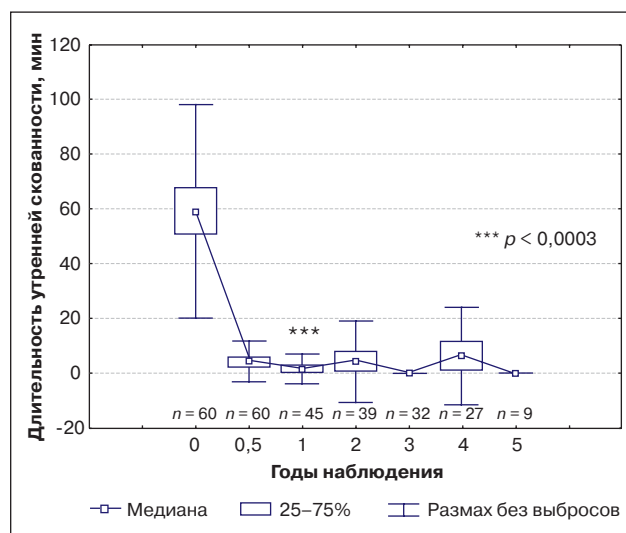


Рис. 5. Динамика показателя скорости оседания эритроцитов на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

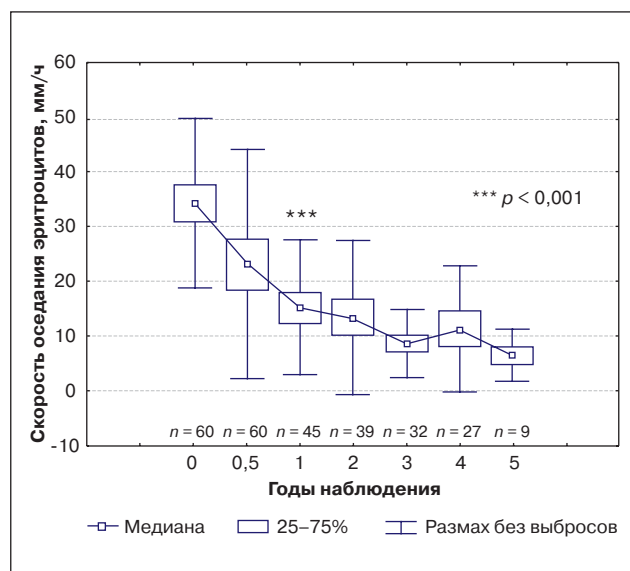
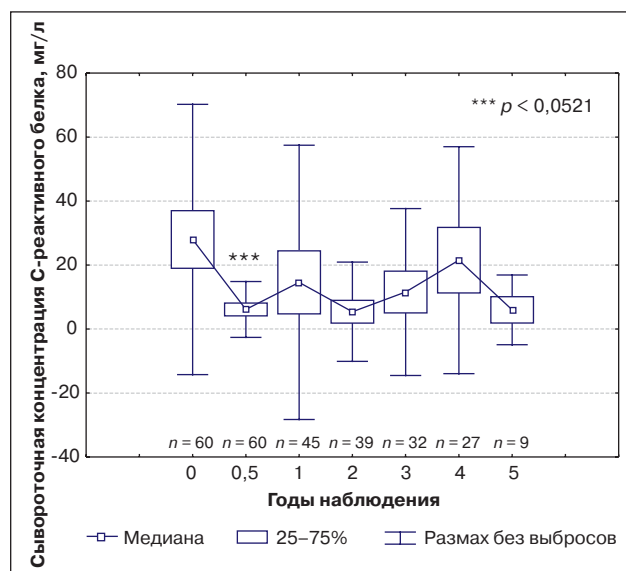


Рис. 6. Динамика сывороточной концентрации С-реактивного белка на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)



2-го курса лечения. Максимальная длительность ремиссии составила 24, минимальная — 6 мес.

На 2-м году лечение ритуксимабом было прекращено у 5 пациентов: у 3 больных с зафиксированным 50 и 70% улучшением по АКР_{педи} после 2-го курса лечения ритуксимабом отмечено развитие парциальной неэффективности, на фоне полного купирования системных проявлений рецидивировал артрит. Им были назначены ингибиторы ФНО α . У 2 пациентов зафиксировано развитие вторичной неэффективности ритуксимаба, выражавшееся в рецидиве системных проявлений. Этим детям была инициирована терапия ингибитором рецептора ИЛ 6 тоцилизумабом (см. рис. 8), 1 пациент, находившийся в стадии неактивной болезни, до настоящего времени еще не достиг точки 2-летнего периода наблюдения.

Таким образом, через 2 года наблюдения ($n = 39$) улучшение по АКР_{педи} 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90, 80, 75 и 70% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 26 (65%) пациентов (см. рис. 7).

Через 3 года наблюдения эффективность оценивали у 32 больных. 3-й курс лечения ритуксимабом на 3-м году наблюдения был проведен 19 пациентам в среднем через 26 (6; 32) мес после регистрации фазы неактивной болезни. Из них 12 — в связи с повышением СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, 7 — из-за обострения суставного синдрома, 2 — по причине сохраняющегося активного артрита; у 9 пациентов сохранялась ремиссия после 1-го курса лечения ритуксимабом.

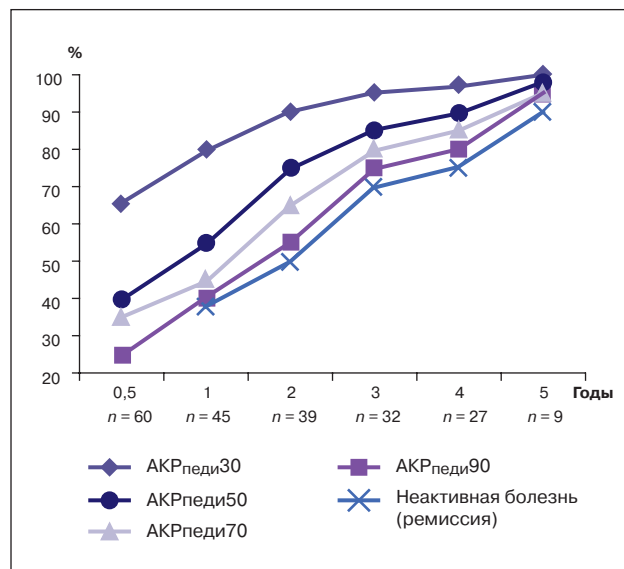
На 3-м году наблюдения лечение ритуксимабом прекращено у 7 детей. После ремиссии болезни у троих больных рецидивировал артрит, в связи с чем им была назначена терапия ингибиторами ФНО α . У 3 пациентов развилась вторичная неэффективность ритуксимаба (рецидивировали системные проявления), и им был назначен тоцилизумаб (см. рис. 8). Один пациент до настоящего момента не достиг 4-летнего срока наблюдения.

Таким образом, через 3 года наблюдения ($n = 32$) улучшение по АКР_{педи} 30/50/70/90 было зафиксировано у 90, 85, 80 и 75% пациентов, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 20 (70%) пациентов (см. рис. 7).

Спустя 4 года эффективность ритуксимаба оценивали у 27 из 32 пациентов.

На 4-м году наблюдения ритуксимаб был отменен у 5 пациентов: у 2 — в связи с парциальной неэффективностью, проявившейся рецидивом артрита. Этим

Рис. 7. Улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии ритуксимабом ($n = 60$)



больным был назначен ингибитор ФНО α . Еще у троих — по причине развития вторичной неэффективности, выражавшейся в рецидиве системных проявлений. Им был назначен тоцилизумаб (см. рис. 8).

Из 27 пациентов 1 курс лечения ритуксимабом проведен 9, 2 курса — 6 в среднем через 18 (6; 24) мес после регистрации фазы неактивной болезни, 3 курса — 4 через 26 (6; 32) мес, 4 курса — 5 через 30 (6; 32) мес, 5 курсов — 3 детям через 38 (8; 42) мес.

Таким образом, через 4 года ответ по АКР_{педи} 30/50/70/90 сохранялся у 98, 95, 95 и 93% пациентов, соответственно; у 20 (90%) достигнута ремиссия болезни (у 9 — после 1-го курса, у 5 — после 2-го, у 3 — после 3-го, у 2 — после 4-го, у 1 — после 5-го) (см. рис. 7).

Спустя 5 лет эффективность ритуксимаба оценивали у 9 больных. На 5-м году наблюдения из исследования вышло 8 пациентов. У 1 ребенка после ремиссии болезни длительностью 1 год 8 мес рецидивировал артрит, в связи с чем ему была назначена терапия ингибитором ФНО α . У 2 пациентов развилась вторичная неэффективность ритуксимаба, проявившаяся

Рис. 8. Данные пятилетнего наблюдения за пациентами, получавшими ритуксимаб ($n = 60$)

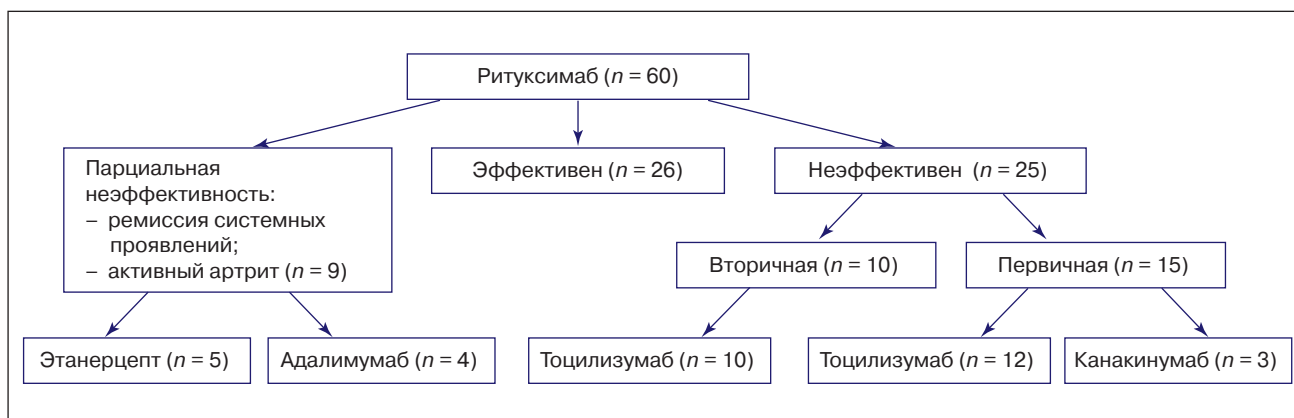


Рис. 9. Динамика числа тромбоцитов на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

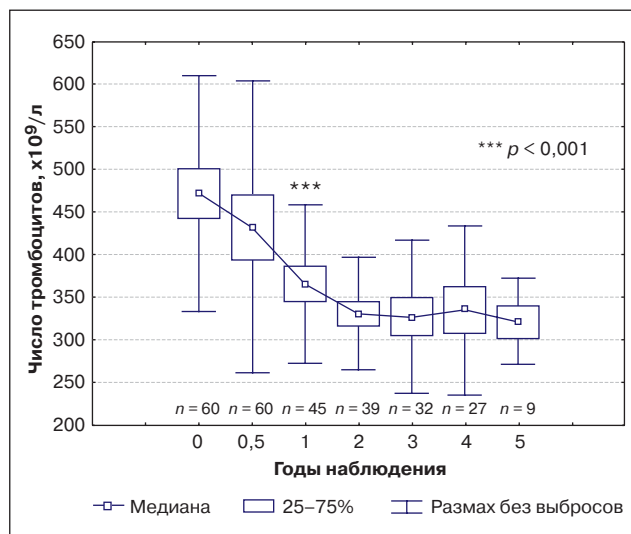


Рис. 10. Динамика концентрации гемоглобина на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)

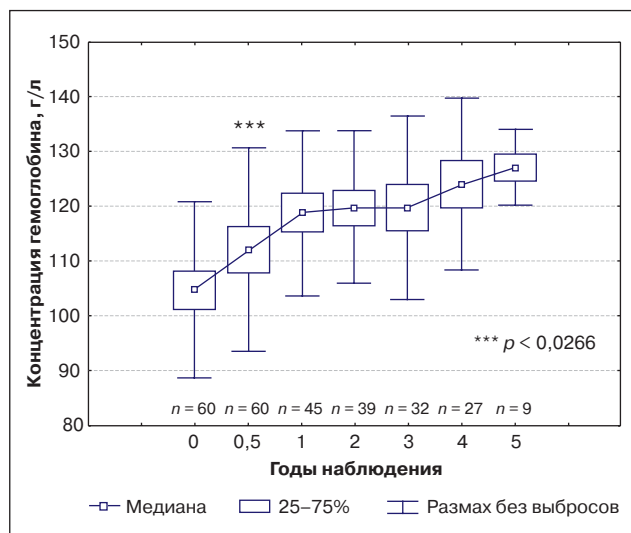
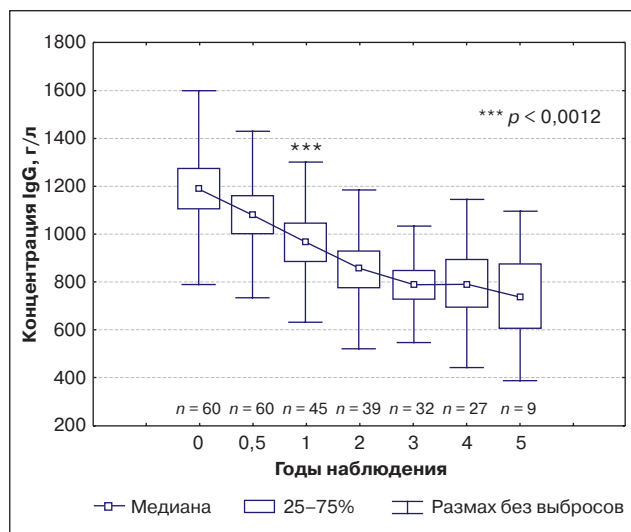


Рис. 11. Динамика сывороточной концентрации иммуноглобулина G на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)



рецидивом системных проявлений; 2 пациента выбыли из-под наблюдения в связи с достижением 18-летнего возраста, находясь в состоянии клинко-лабораторной ремиссии, 3 детей выбыли из-под наблюдения в связи с низкой комплаентностью родителей. Из них 1 находился в состоянии ремиссии, получить сведения о 2 других нам не удалось.

Через 5 лет наблюдения у всех 9 пациентов сохранялась ремиссия болезни в соответствии с критериями Wallace [21] после 1-го курса лечения ритуксимабом (см. рис. 7); 10 пациентов до настоящего момента не достигли 5-летнего срока наблюдения; 4 из них находятся в состоянии клинко-лабораторной ремиссии: 2 — после 2-го курса лечения, 2 — после 3-го и 4-го. У 6 пациентов сохраняется улучшение по АКР_{педи} 70/90.

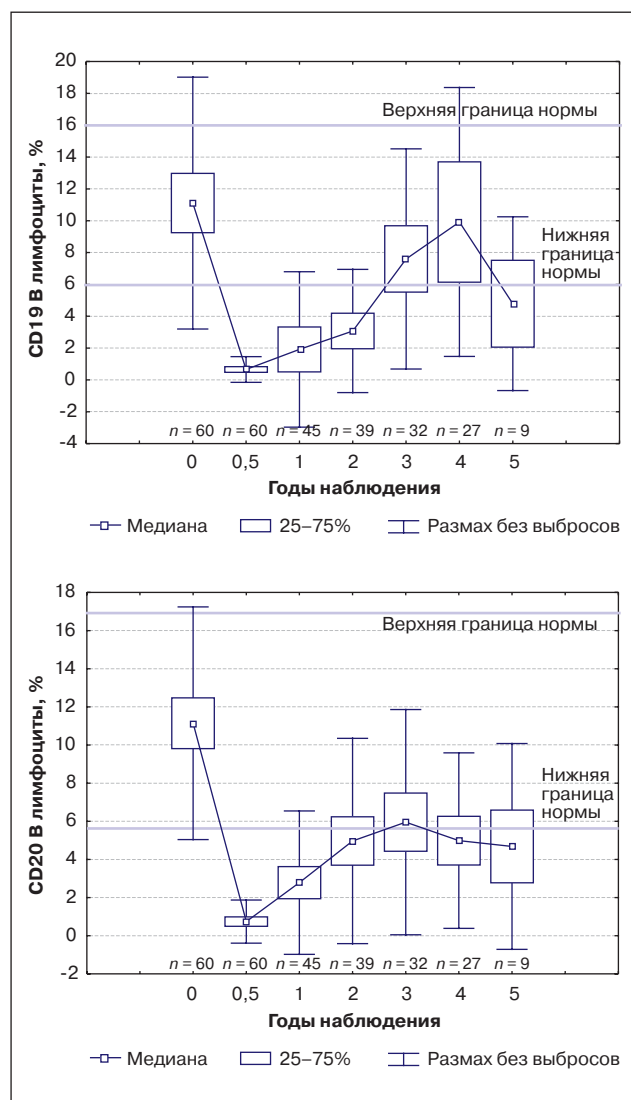
Влияние ритуксимаба на лабораторные параметры

Анализ влияния лечения ритуксимабом на лабораторные параметры продемонстрировал восстановление концентрации гемоглобина до нижней границы возрастной нормы по данным клинического анализа крови через 1 год от начала терапии ($p = 0,0266$). Тенденция к увеличению этого показателя сохранялась на протяжении всего периода наблюдения у пациентов, чувствительных к ритуксимабу (см. рис. 10). На фоне лечения отмечено постепенное снижение СОЭ ($p = 0,001$) с достижением нормальных значений к 1 году наблюдения у пациентов с зарегистрированной эффективностью ритуксимаба (см. рис. 5). Анализ динамики числа тромбоцитов продемонстрировал его снижение до возрастной нормы к 1 году наблюдения ($p = 0,001$) (см. рис. 9). Сывороточная концентрация СРБ была различной в течение всего периода наблюдения, что связано с развитием обострений заболевания у части пациентов (как системных проявлений, так и суставного синдрома). У тех больных, у которых ритуксимаб был эффективен, отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации СРБ на фоне лечения ($p = 0,0521$) (см. рис. 6).

Несмотря на отсутствие значимого снижения концентрации иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови после 1-го курса ритуксимаба, в дальнейшем отмечено ее постепенное снижение до нижней границы возрастной нормы у 45 пациентов (рис. 11). У 8 детей отмечали крайне низкое содержание IgG к 3-му году наблюдения, в связи с чем проводили инфузию препарата внутривенного иммуноглобулина.

До начала применения ритуксимаба средние содержание CD19 и CD20 В лимфоцитов у большинства пациентов находилось в пределах возрастной нормы ($n = 34$) или было незначительно снижено ($n = 26$). Только у 1 ребенка исходное содержание В лимфоцитов оказалось выше возрастной нормы. Снижение общего числа лимфоцитов, а также CD19 и CD20 В лимфоцитов, по-видимому, связано с предшествующей агрессивной иммуносупрессивной терапией. Уже после 1-й инфузии ритуксимаба отмечено практически полное исчезновение В лимфоцитов с рецептором CD20 и в меньшей степени — с рецептором CD19 (рис. 12). На всем протяжении наблюдения фиксировали сниженное число В лимфоцитов. Повышение содержания CD20 и CD19 В клеток в периферическом кровотоке коррелировало с развитием обострений заболевания ($p < 0,01$). При анализе результатов наблюдения были получены достоверные взаимосвязи между появлением у детей клинических признаков обострения заболевания (сыпь, лихорадка) и повышением числа CD19 ($r = 0,57$; $p < 0,01$) и CD20 В клеток периферической

Рис. 12. Динамика содержания CD19 и CD20 В лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)



крови ($r = 0,58$; $p < 0,02$) (рис. 13, А–Г). При этом анализ содержания клеток-киллеров (Т киллеры, CD3+16+56+, и NK-клетки, CD16+56+) показал, что, несмотря на отсутствие значимого увеличения их числа в крови, они играют важную роль в развитии суставного синдрома у пациентов с сЮИА. Были установлены достоверные корреляции между повышением содержания этих клеток в крови и обострением суставного синдрома ($r = 0,52$ и $r = 0,47$; $p = 0,0014$ и $p = 0,005$, соответственно) (рис. 14). Кроме того, обнаруженные корреляции между числом активированных супрессорно-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD57+CD8+ ($r = 0,51$; $p = 0,004$), CD8+DR+ ($r = 0,78$; $p = 0,0001$), CD28+ ($r = 0,45$; $p = 0,005$) и активностью суставного синдрома позволяют говорить о важной роли этих клеток в развитии активного артрита. На фоне лечения ритуксимабом отмечено уменьшение числа активированных супрессорно-цитотоксических лимфоцитов и клеток-киллеров (см. рис. 14).

Безопасность

Оценку безопасности проводили всем пациентам, получившим по меньшей мере 1 курс терапии ритуксимабом. Зарегистрированные нежелательные эффекты можно разделить на 2 группы: трансфузионные реак-

Рис. 13 (А–Г). Корреляции между внесуставными проявлениями болезни (сыпь, лихорадка) и повышением содержания CD19 и CD20 В лимфоцитов периферической крови

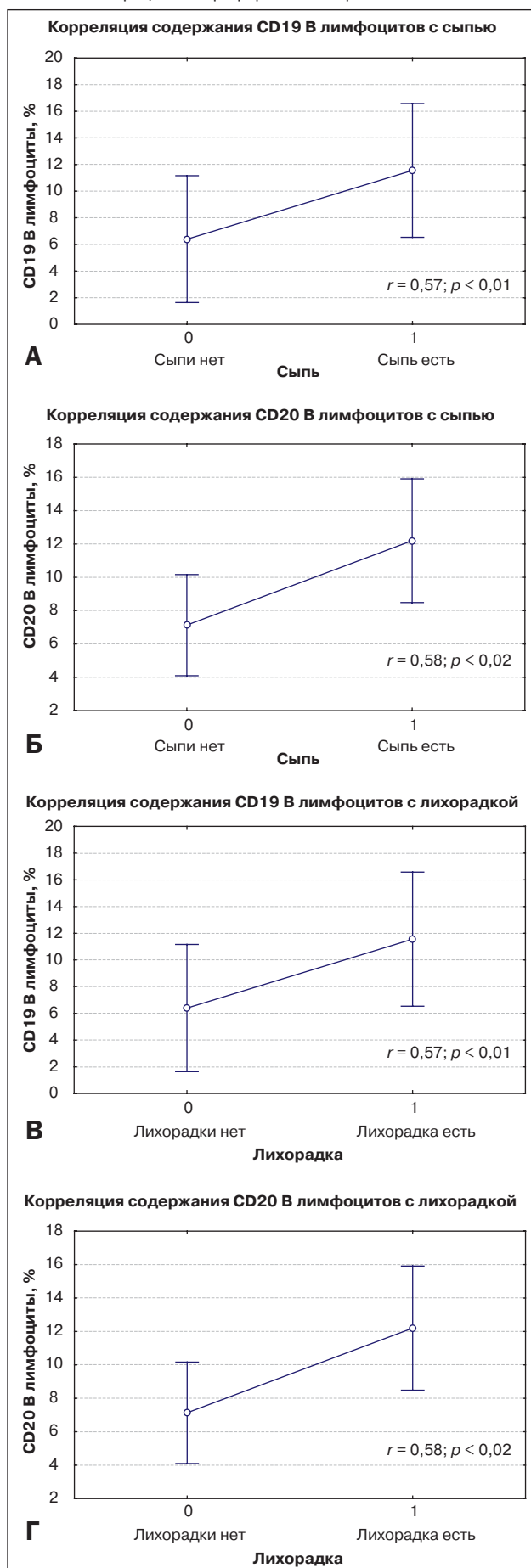
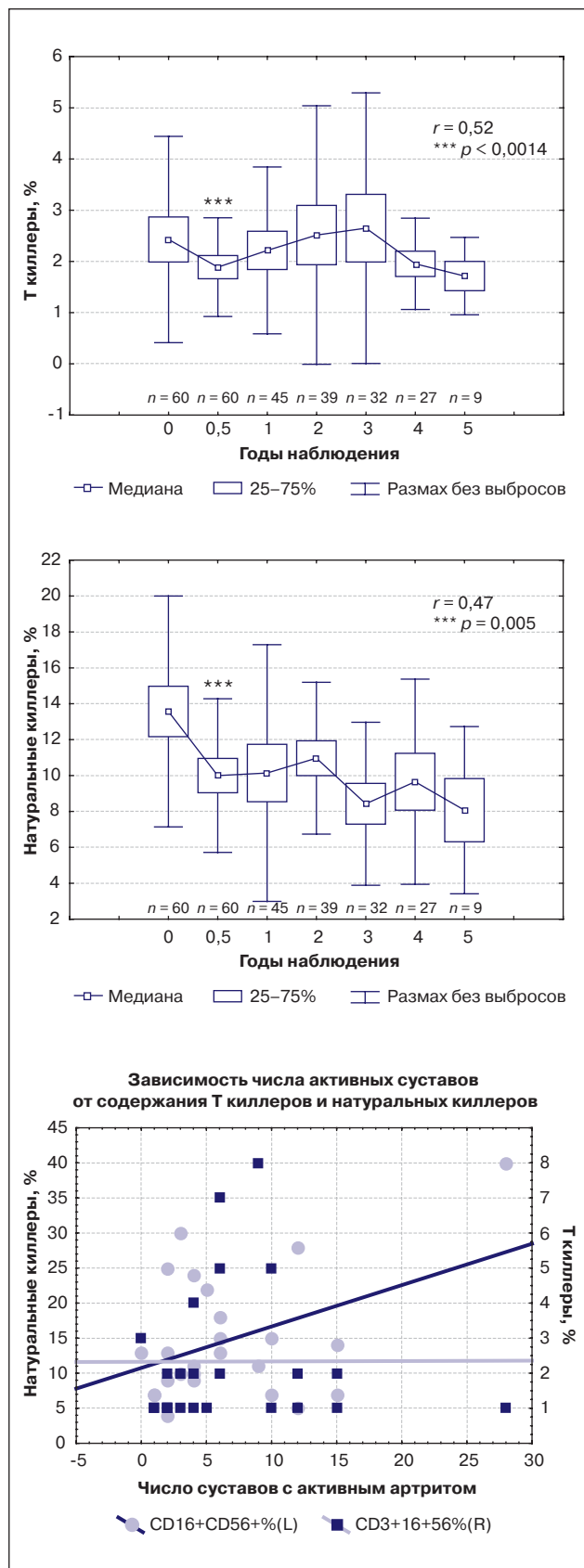


Рис. 14. Динамика содержания клеток-киллеров (Т киллеры, CD3+16+56+, и натуральные киллеры, CD16+56+) в сыворотке крови на фоне лечения ритуксимабом ($n = 60$)



ции на введение ритуксимаба и отдаленные инфекционные и неинфекционные нежелательные эффекты. Распределение трансфузионных реакций, развившихся на фоне введения ритуксимаба, представлено в табл. 6.

К трансфузионным реакциям относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр, озноб), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине (см. табл. 6). Такие трансфузионные реакции, как аллергическая сыпь, тошнота, рвота, головная боль купировались после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств. Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение артериального давления служили показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов. После купирования трансфузионной реакции инфузия ритуксимаба была продолжена.

Необходимо отметить, что частота трансфузионных реакций снижалась при повторных введениях препарата ($p < 0,05$) (см. табл. 6).

Инфекционные нежелательные эффекты имели место у 39 пациентов в разные сроки наблюдения (табл. 7). К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекционных осложнений, среди которых наиболее часто встречались инфекции ЛОР-органов (аденоидит, синусит, отит), обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов (стрепто- и стафилодермия), острая очаговая пневмония. Этиологические факторы пневмонии были установлены у 14% больных, к ним относились *Pneumocystis carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной инфекции. При выявлении пневмоцистной инфекции больные лечились триметопримом в сочетании с ко-тримоксазолом, при ассоциации с хламидийной и микоплазменной инфекцией назначали кларитромицин. В случаях, когда этиологический фактор пневмонии установлен не был, пациентам назначали лечение антибиотиком широкого спектра действия из группы цефалоспоринов — цефтриаксоном. После включения в протокол ведения пациентов, получающих ритуксимаб, триметоприма/ко-тримоксазола в профилактической дозе 5 мг/кг в сутки по триметоприму не отмечено ни одного случая развития пневмоцистной пневмонии.

Среди отдаленных последствий особое место занимает нейтропения. Нейтропению наблюдали у 35% пациентов. Она развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лечения. Минимальное число нейтрофилов составило 500 в 1 мкл. В случае развития нейтропении детям вводили гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор из расчета 5 мкг/кг массы тела.

У 12 (20%) пациентов также отмечалось снижение сывороточной концентрации IgM и IgG ниже пограничных значений. После 1-го введения ритуксимаба снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4 пациентов, после 2-го курса — у 3 детей. После 3-го и 4-го курса стойкое снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов зафиксировано у 4 больных. Всем пациентам, у которых имело место снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, с заместительной целью вводили человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM.

Частота распределения отдаленных инфекционных нежелательных явлений была неоднородной.

Так, на 1-м году лечения инфекционные осложнения зафиксированы у 10 (16,6%) пациентов. У 5 они проявлялись инфекциями ЛОР-органов, у 1 — стрептодермией, у 1 — локальной герпетической инфекцией. 3 больных перенесли острую пневмонию (1 — очаговую пневмонию без установленного этиологического фактора, 2 — пневмоцистную).

Таблица 6. Трансфузионные реакции на введение ритуксимаба на 100 пациенто-лет

Показатель	Число пациентов				
Курс ритуксимаба	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс	5-й курс
Число больных	$n = 60$	$n = 36$	$n = 19$	$n = 5$	$n = 3$
Число пациентов с развитием трансфузионных реакций	$n = 18$ (30%)	$n = 10$ (27,7%)	$n = 5$ (26,3%)	$n = 2$ (40%)	$n = 1$ (33,3%)
Всего:	0,3	0,27	0,2	0,13*	0,01
Тошнота, рвота	0,27	0,09	0,09	0,06	0,01
Аллергическая сыпь	0,13	0,05	0,07	0,03*	0,01
Боль в животе	0,09	0,03	0,03	0,01	0,01
Гриппоподобный синдром	0,07	0,03	0,01	0	0
Снижение артериального давления	0	0	0	0,01	0
Повышение артериального давления	0,01	0	0	0	0
Приступ удушья	0,03	0,03	0,01	0	0
Головная боль	0,09	0,06	0,01	0,01	0,01*
Боль в спине	0,03	0	0	0,01	0,01

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Таблица 7. Инфекционные нежелательные явления, отмеченные на фоне лечения ритуксимабом в течение 5 лет (на 100 пациенто-лет)

Показатель	Число пациентов
Всего:	0,7
Инфекции ЛОР-органов, всего:	0,25
• аденоидит;	0,09
• синусит;	0,07
• отит	0,09
Инфекции кожных покровов, всего:	0,13
• стрептодермия;	0,07
• стафилодермия	0,05
Герпетическая инфекция	0,12
Острая пневмония, всего:	0,34
• пневмоцистная;	0,18
• пневмоцистная + микоплазменная;	0,07
• этиологический фактор не установлен	0,06

На 2-м году лечения ритуксимабом отдаленные нежелательные явления были установлены у 15 (38,4%) пациентов. Из них у 3 выявлена инфекция ЛОР-органов, у 3 — стрепто- и стафилодермия, у 2 — явления инфекции *Herpes labialis*, у 5 — острая пневмония (у 2 — пневмоцистная, ассоциированная с микоплазменной инфекцией, у 1 — хламидийная, ассоциированная с цитомегаловирусом, у 2 — пневмоцистная пневмония).

На 3-м году наблюдения нежелательные явления были зарегистрированы также у 15 (46,8%) больных. У 4 пациентов инфекционные осложнения проявлялись инфекциями ЛОР-органов, у 3 — инфекцией кожных покровов, у 8 — пневмонией (у 2 человек этиологический фактор пневмонии установить не удалось, у 2 имела место ассоциация пневмоцистной инфекции с *Mycoplasma pneumoniae*, у 4 этиологическим фактором являлась *P. carinii*).

На 4-м году наблюдения число пациентов с отдаленными нежелательными явлениями уменьшилось и составило 9 (33,3%). Инфекции ЛОР-органов, кожных покровов

и *H. labialis* были выявлены у 2, 1 и 4 пациентов, соответственно. Острую пневмоцистную пневмонию перенесли 2 ребенка.

На 5-м году наблюдения только у 1 пациента диагностирована стрептодермия. Летальные исходы на фоне лечения ритуксимабом зарегистрированы не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелое течение сЮИА с развитием жизнеугрожающих внесуставных проявлений болезни — сложная терапевтическая задача [1, 2]. Недостаточная эффективность стандартных схем противоревматической терапии и ингибиторов ФНО α [22, 23] при этой форме ЮИА служит основанием для использования препарата, влияющего на другие звенья иммунопатогенеза. Длительное изучение различных иммунологических механизмов развития болезни и выявление существенной роли В лимфоцитов позволило использовать анти-В-клеточную терапию в лечении сЮИА [4, 8]. Результаты международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследо-

ваний показали достаточную эффективность ритуксимаба, а также хороший профиль безопасности препарата во взрослой ревматологической практике [16, 17]. В педиатрической ревматологии в настоящее время отсутствует опыт длительного наблюдения за больными с сЮИА, лечившихся ритуксимабом. Данные ревматологического отделения НЦЗД РАМН, накопившего опыт лечения сЮИА ритуксимабом в течение 5 лет, являются уникальными в мировой практике [18–20].

Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами, лечившимися ритуксимабом, свидетельствуют о том, что препарат индуцировал ремиссию болезни у 26 из 60 (43%) пациентов, причем у 9 клинико-лабораторная ремиссия развилась после 1-го курса лечения препаратом и сохранялась при дальнейшем наблюдении. У 8 детей стойкая ремиссия зарегистрирована после 2-го курса лечения,

у 6 — после 3-го, у 3 — после 4-го. Максимальная длительность ремиссии составила 5 лет 4 мес, минимальная — 6 мес. Первичная неэффективность препарата зафиксирована у 15 пациентов, вторичная — у 10 человек: 3 из них назначен канакинумаб, 22 — тоцилизумаб. У 9 детей после первоначального хорошего ответа на терапию отмечено развитие парциальной неэффективности: на фоне полного купирования системных проявлений у них рецидивировал артрит. Это послужило основанием для назначения им ингибиторов ФНО α .

Таким образом, результаты исследования показали, что ритуксимаб высокоэффективен у больных самым тяжелым вариантом ЮИА. Препарат индуцировал ремиссию болезни у группы пациентов, ранее считавшейся малокурабельной, с низким статусом физической и социальной адаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 491–496.
- Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 778–799.
- Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир. 2006. С. 67, 114–125, 143–145.
- Pillai S. The chosen few? Positive selection and the generation of naive B lymphocytes. *Immunity.* 1999; 10: 493–502.
- Porakishvili N. et al. Recent progress in the understanding of B cell functions in autoimmunity. *Scand. J. Immunol.* 2001; 54: 30–38.
- Jonathan C.W., Edwards M.D., Leszek Szczepanski et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2572–2581.
- Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. *Bio-Drugs.* 2001; 15: 73–79.
- Panayi G.S. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.* 1993; 32 (Suppl. 1): 4–14.
- Edwards J.C., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology.* 1999; 97: 188–196.
- Zhang Z., Bridges S.L., Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001; 27: 335–353.
- Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 205–211.
- Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 613–626.
- Schulz H., Bohlius J., Skoetz N., Trelle S., Kober T., Reiser M., Dreyling M., Herold M., Schwarzer G., Hallek M., Engert A. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD003805.
- Jansson A.F., Sengler C., Kuemmerle J. et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 87–97.
- van Vollenhoven R.F., Schechtman J., Szczepanski L.J. et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: Results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology in San Diego, California. November 12–17, 2005. ACR Abstract #1922.
- Fleischmann R.M., Racewicz A.J., Schechtman J. et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: Results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Presented at the 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting in San Diego, California. November 12–17, 2005. ACR/ARHP Abstract #263.
- Alexeeva E., Bzarova T., Amital H. et al. Efficacy of rituximab retreatment in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 29 (Suppl. 2): 378.
- Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T. et al. Efficacy of rituximab retreatment in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. Presented at the American College of Rheumatology in Chicago, Illinois. November 4–9, 2011. ACR Abstract #2626.
- Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1163–1172.
- Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936.
- Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1849–1857.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 519–525.