

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 02.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

19

Лечение больных с тяжелым течением ювенильного ревматоидного артрита является сложной проблемой. В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности повторных курсов лечения ритуксимабом у 55 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к инфликсимабу, а также к стандартной иммуносупрессивной терапии. Ремиссия заболевания была зарегистрирована у 25% больных после 1-го курса лечения (24 нед), у 52% — после 2-го курса (48 нед), у 75% — после 3-го курса (72 нед), у 93% пациентов после 4 курса лечения ритуксимабом (96 нед).

Ключевые слова: дети, лечение, ритуксимаб, В клетки, ювенильный ревматоидный артрит.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к числу наиболее распространенных ревматических и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов [1, 2]. Однако в последние годы взгляд на ЮРА как на потенци-

ально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [3, 4]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮРА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и с разработкой нового класса препаратов, так называемых «генно-инженерных биологиче-

Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lissitsyn, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effectiveness and safety of repeated courses of treatment with rituximab in patients with severe refractory idiopathic arthritis

The treatment of patients with severe juvenile idiopathic arthritis is difficult problem. The article presents the results of a study of effectiveness and safety of repeated courses of rituximab in 55 patients with different types of juvenile arthritis, resistant to infliximab and standard immunosuppressive therapy. Remission of diseases was registered in 25% of patients after 1st course of treatment (24 weeks), in 52% — after 2nd course (48 weeks), in 75% — after 3rd course (72 weeks), and in 93% of patients after 4th course of treatment with rituximab (96 weeks).

Key words: children, treatment, rituximab, B-cells, juvenile idiopathic arthritis.



ческих агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮРА [3].

До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых при ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствуют современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [5–7]. И хотя терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить ближайший (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом, результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [6]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [6, 7].

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX века нашел свое яркое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии ЮРА. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические агенты», применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии ЮРА [3, 8]. Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению [8]. В лимфоциты — клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) [9, 10]. Установлено, что нарушения В-клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического процесса до клинической манифестации заболевания [11]. Накопление фактов, свидетельствующих об участии В клеток в патогенезе ревматоидного артрита, вытесняет сегодня классическую теорию, что ревматоидный артрит — это, главным образом, Т-клеточное аутоиммунное заболевание [12]. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, получены новые доказательства того, что В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкин (ИЛ) 1, наряду с секрецией ИЛ 6 и ИЛ 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В-клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [13–17].

Первичный вклад В клеток в иммунопатогенез ревматоидного артрита не вполне ясен, хотя предполагается несколько механизмов [18]. В лимфоциты играют важную роль в иммунном ответе и не являются только пассивными реципиентами сигналов, способствующих диф-

ференцировке антителопродуцирующих плазматических клеток. Обнаружено, что наряду с традиционной ролью антигенпрезентирующих клеток и предшественников антителопродуцирующих плазматических клеток, В клетки регулируют функции антигенпрезентирующих клеток и Т клеток, способствуют высвобождению цитокинов и образуют пары рецептор-лиганд, что ранее считалось функцией исключительно других типов клеток [19, 20].

Нарушение созревания В клеток приводит к их генерации, активации и дифференцировке; клональная экспансия В клеток — к секреции патогенных аутоантител [21]. Растворимые антитела, секретируемые плазматическими клетками — финальные медиаторы гуморального иммунного ответа — являются патогенными при ревматоидном артрите [22]. Роль аутореактивных В клеток не ограничивается секрецией патогенных аутоантител, в нее вовлечены и другие В-клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т клеток в качестве антиген-представляющих клеток или в качестве непосредственных участников местного воспаления [23]. Многие этапы участия В клеток в патогенезе ревматоидного артрита и их критическая роль подтверждаются клиническим улучшением течения заболевания после проведения специфического подавления В-клеточной популяции CD20+ аутоантителами [13]. Технология подавления В клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Первым анти-В клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб.

Ритуксимаб — химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей илистойкой к терапии низкоккачественной или фолликулярной CD20+ В-клеточной неходжкинской лимфомы. CD20 — это В-клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В клетками и зрелыми В клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку [24, 25]. Связывание CD20 моноклональными антителами подавляет пролиферацию и дифференцировку В клеток. Экстенсивное перекрестное связывание пар лиганд-рецептор вызывает поток кальция внутрь клетки с последующей гибелью В клетки путем апоптоза [24].

Лечение препаратом ритуксимаб вызывает селективное уменьшение популяции CD20+ В клеток от ранних пре-В клеток до зрелых В клеток, сохраняя при этом другие клеточные линии, стволовые, про-В клетки и плазматциты [26]. Терапевтическое значение такой селективности состоит в том, что популяция стволовых клеток не уменьшается. Таким образом, не прекращается восстановление В клеток и сохраняется секреция иммуноглобулинов плазматцитами, в результате происходит селективное подавление клеток-эффекторов без иммуносупрессии [26].

В 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей фолликулярной неходжкинской лимфомы, в виде 4-недельного протокола внутривенного введения в дозе 375 мг/м² в нед, с общим уровнем ответа почти 50% и небольшой токсичностью [25, 27, 28]. С тех пор этот препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической



анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпury, гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, дерматомиозита [29–42].

Интерес к применению ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях был вызван сообщением об успехе терапии препаратом у 5 пациентов с ревматоидным артритом, бывших до этого резистентными ко многим средствам, модифицирующим заболевание и вызывающим ремиссию. После 3-недельного курса лечения высокими дозами глюкокортикоидов, трех инфузий ритуксимаба и двух введений циклофосфида у всех больных достоверно снизилась активность ревматоидного артрита [43]. Поразительно, что у всех пациентов был достигнут 50% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), а у троих из пяти — 70%-й ответ (АКР 70). Основываясь на успехе проведенного исследования, было начато более масштабное рандомизированное испытание ритуксимаба с двойным слепым контролем у 161 пациента с серопозитивным ревматоидным артритом [44–46]. Результаты исследования показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых пациентов, как у больных, резистентных к терапии «стандартными» иммунодепрессантами, так и ингибиторами ФНО α [8, 14, 17, 22, 26, 43, 45, 46]. Результаты исследования показали, что ритуксимаб является чрезвычайно перспективным препаратом для лечения наиболее тяжелых форм РА, внедрение которого в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием [8, 14, 17, 22, 26, 43, 45, 46].

В 2005 г. впервые в мировой детской ревматологической практике в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН было начато исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮРА. Оценивалась эффективность 24-недельного курса лечения ритуксимабом у 33 больных. Результаты исследования показали, что ритуксимаб обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных с системным и суставным вариантами ЮРА, торпидных к терапии инфликсимабом и стандартным противоревматическим препаратам. У 52% больных через полгода препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии, у остальных пациентов сохранялась умеренная или высокая активность заболевания, что явилось основанием для продолжения исследования [47, 48].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности повторных курсов лечения ритуксимабом у детей с тяжелым рефрактерным ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 55 детей с ЮРА: 30 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 2,3 до 17 лет (табл. 1). Из них подавляющее большинство составили дети с системным вариантом заболевания — 46 (83%) человек. Средняя длительность болезни составила $4,5 \pm 1,4$ года, большинство пациентов заболели в дошкольном воз-

Таблица 1. Характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Значение ($n = 55$)
Девочки/мальчики	30/25
Возраст, годы	$9,3 \pm 2,1$
Длительность заболевания, годы	$4,5 \pm 1,4$
Возраст дебюта, годы	$4,9 \pm 1,6$

расте — средний возраст дебюта составил $4,9 \pm 1,6$ лет (см. табл. 1).

Диагноз ЮРА устанавливался на основании диагностических критериев АКР (Американская коллегия ревматологов) [49].

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование.

Критерии включения в исследование:

- тяжелый ЮРА;
- длительность болезни более 1 года;
- наличие активного суставного синдрома;
- непрерывное рецидивирование системных проявлений;
- неэффективность терапии глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата;
- неэффективность терапии ингибиторами ФНО α , побочные эффекты и развитие вторичной неэффективности анти-ФНО α терапии.

Критерии исключения из исследования:

- повышение уровней сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ;
- наличие очагов острой инфекции и обострение хронической инфекции, положительная туберкулиновая проба (реакция Манту с 2 ТЕ).

Всем больным проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови осуществлялся 1 раз в 2 нед. Концентрацию IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли ежемесячно. Контроль клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

В ходе исследования определялись число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, число системных проявлений заболевания.

Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям улучшения АКР — АКР30, АКР50, АКР70.

Эти критерии учитывают следующие показатели: оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Основным показателем эффективности терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась на основании отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальном показателе СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев [49].

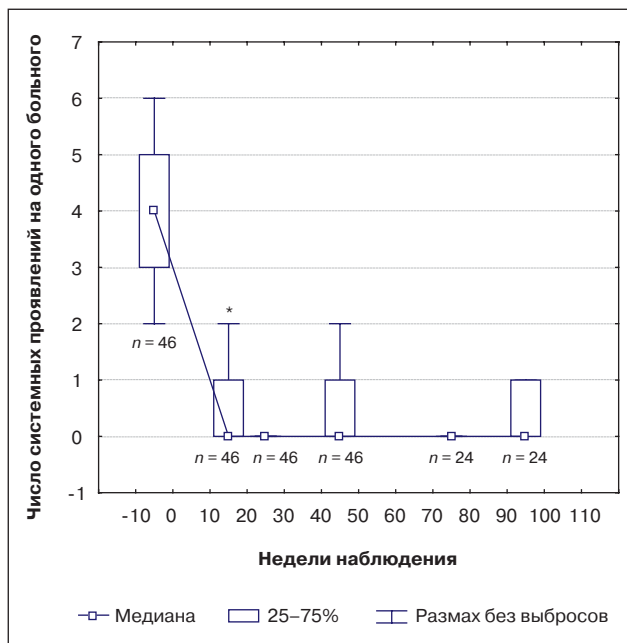
При включении в исследование у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). У всех пациентов с системным вариантом заболевания отмечались внесуставные проявления болезни, причем среди них значительную долю занимали такие опасные для жизни клинические симптомы, как фебрильная лихорадка (у 75% больных), кардит и полисерозит (у 20% пациентов). Лимфаденопатия отмечалась у 90% детей, пятнисто-папулезные высыпания — у 55%, гепатомегалия — у 40%, спленомегалия — у 20% больных. На момент включения в исследование число системных проявлений на одного больного составило $3,6 \pm 1,4$ (см. табл. 2, рис. 1 и 2).

Нарушений функциональной способности (ФК I) не было лишь у 15% пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ЮРА на момент включения в исследование

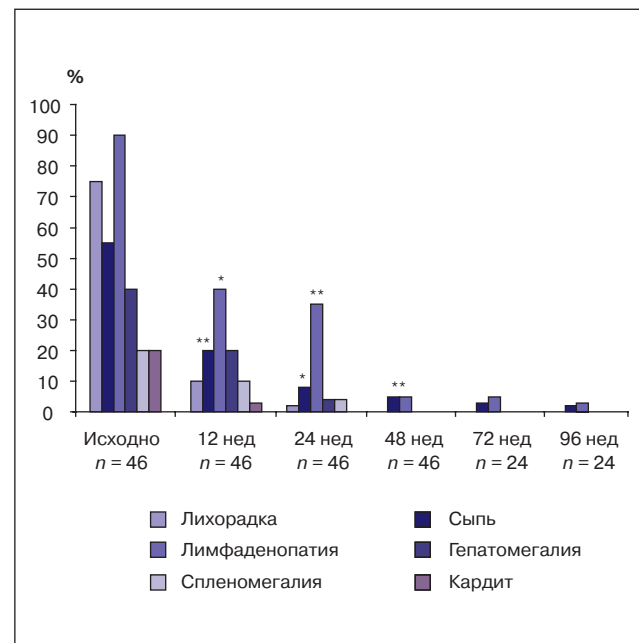
Показатель	Значение (n = 55)
Клинический вариант ЮРА, абс.	46
• системный	7
• полиартикулярный	7
• олигоартикулярный	2
Серопозитивные по ревматоидному фактору, абс.	2
Число припухших суставов	$8,2 \pm 2,4$
Число болезненных суставов	$11,8 \pm 2,4$
Число суставов с нарушением функции	$12,0 \pm 2,5$
Число системных проявлений на одного больного	$3,6 \pm 1,4$
СОЭ, мм/ч	$50,2 \pm 10,6$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{мл}$	$14,7 \pm 5,11$
Тромбоциты, $\times 10^{12}/\text{мл}$	689 ± 87
Гемоглобин, г/л	$95 \pm 13,6$
СРБ, мг%	$8,7 \pm 5,21$
Активность заболевания	
• умеренная	10%
• высокая	90%
Функциональный класс	
• I	15%
• II	35%
• III	40%
• IV	10%

Рис. 1. Динамика числа системных проявлений на одного больного у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 2. Динамика системных проявлений на фоне лечения ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,0001$.



У 35% детей функциональные нарушения не сопровождались ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 40% функциональные нарушения сопровождались ограничением способности к самообслуживанию, что соответствовало ФК III. Развитие анкилозов в суставах отмечалось у 10% детей, эти пациенты полностью потеряли способность к самообслуживанию (ФК IV) (см. табл. 2).

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общевоспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 95% больных наблюдались гипохромная анемия, у 75% — нейтрофильный лейкоцитоз, у 81% детей — тромбоцитоз. Средняя СОЭ превышала нормальные значения в 10 раз, а сывороточная концентрация СРБ у ряда пациентов — в 20 раз (см. табл. 2).

Таким образом, в исследование вошли пациенты с активным суставным синдромом, тяжелыми системными проявлениями, высокими лабораторными показателями активности и нарастающей инвалидизацией.

Предшествующая терапия

Всем пациентам, включенным в исследование, до начала лечения ритуксимабом проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 60% детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 30 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом 85% больных проводились внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами от 1 до 10 раз в год. Также все дети лечились НПВП.

До лечения ритуксимабом антиФНО-терапию инфликсимабом получали 25 больных в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение (от 4,5 до 12,5 мг/кг на введение), из них 19 детей — с системным вариантом ЮРА, 6 — с поли- или олигоартритом. У 12 пациентов с системным ЮРА после 1–3 инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес отмечено развитие резистентности к ингибитору ФНО; 5 пациентам с системным вариантом ЮРА антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных с суставным вариантом ЮРА у 5-ти была отмечена неэффективность антиФНО-терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу. Все дети лечились инфликсимабом на фоне приема метотрексата в средней дозе $16,4 \pm 2,1$ мг/м² поверхности тела в неделю.

Фоновая терапия

Инфузии ритуксимаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3). Длительность приема иммунодепрессантов на момент начала анти-В-клеточной терапии составляла от 3 мес до 6,5 лет.

Схема введения ритуксимаба

Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии проводились 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение. Препарат вводился со скоростью 2 мл/мин. При необходимости предварительно осуществлялось внутривенное введение метилпреднизолона

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных ЮРА на момент включения в исследование

Препарат	Число больных	Доза препарата
Метотрексат (мг/м ² в нед)	7	$19,4 \pm 5,2$
Метотрексат (мг/м ² в нед) Циклоспорин (мг/кг)	23	$18,6 \pm 4,9$ $4,2 \pm 0,5$
Преднизолон (мг/кг в сут) Метотрексат (мг/м ² в нед) Циклоспорин (мг/кг)	25	$0,34 \pm 0,17$ $19,4 \pm 5,2$ $4,2 \pm 0,5$

в дозе 100 мг. Применение ритуксимаба было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте старше 10 лет давали письменное информированное согласие.

Ритуксимаб вводился по представленной выше схеме один раз в 24 нед после проведения контрольного обследования. Показаниями к повторным курсам лечения ритуксимабом были некупирующиеся системные проявления, наличие суставов с активным артритом (с болью и/или припухлостью и/или скованностью), а также повышение СОЭ и концентрации СРБ в сыворотке крови через 24 нед после курса лечения препаратом.

Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 — 54-м, 3 курса — 42-м, 4 курса — 25 детям.

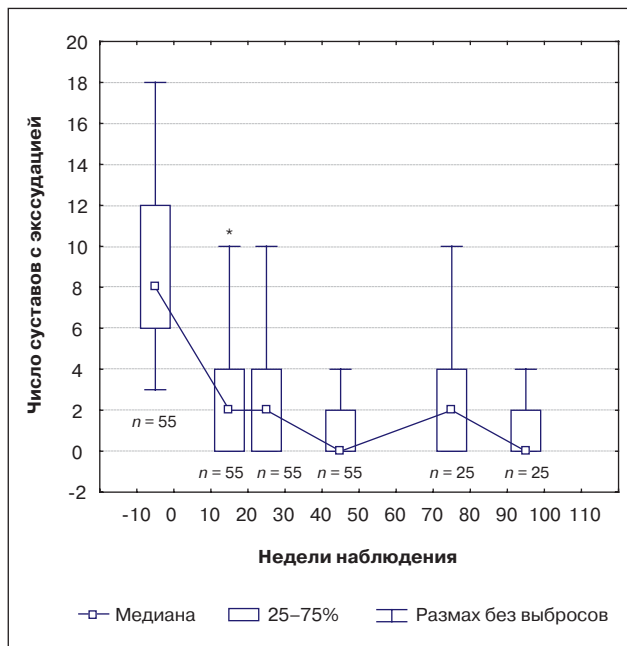
Анализ эффективности лечения проводился через 12, 24, 48 нед у 55 детей и через 72 и 96 нед — у 25 больных.

Для оценки элиминации В-клеток у больных, лечившихся ритуксимабом, проводилось определение В-клеток крови в реакции прямой иммунофлюоресценции методом проточной цитометрии. Использовались прибор и реактивы BD Biosciences (США), проточный цитометр FACSCalibur, программа сбора и обработки информации CellQuest. Из венозной крови, взятой с антикоагулянтом К₂ЭДТА, путем центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографина с удельным весом 1077 выделялась фракция мононуклеаров. Далее проводилось окрашивание с моноклональным антителом к рецептору CD20, конъюгированным с флюорохромом PE (CD20 PE-labeled). Выделение лимфоидного региона проводилось по данным лазерного светорассеяния и высоко интенсивной экспрессии CD45 (laser scattering and CD45 high intensity expression), число событий в регионе составляло не менее 5000. Далее в этом регионе определялся процент CD20+ клеток. Для более точной оценки числа В-клеток определялся также процент лимфоцитов с другими В-линейными маркерами (CD19, CD22), во всех случаях получены хорошо согласующиеся цифры.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение или в виде медианы (25; 75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

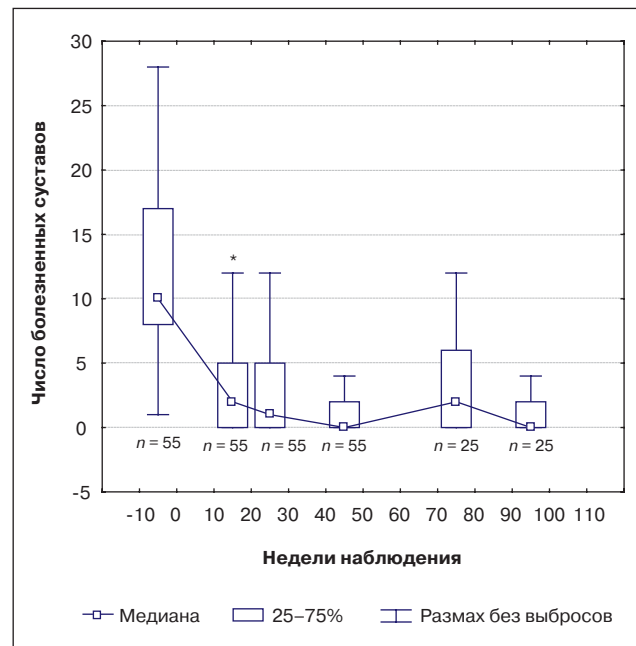


Рис. 3. Динамика числа суставов с экссудацией у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



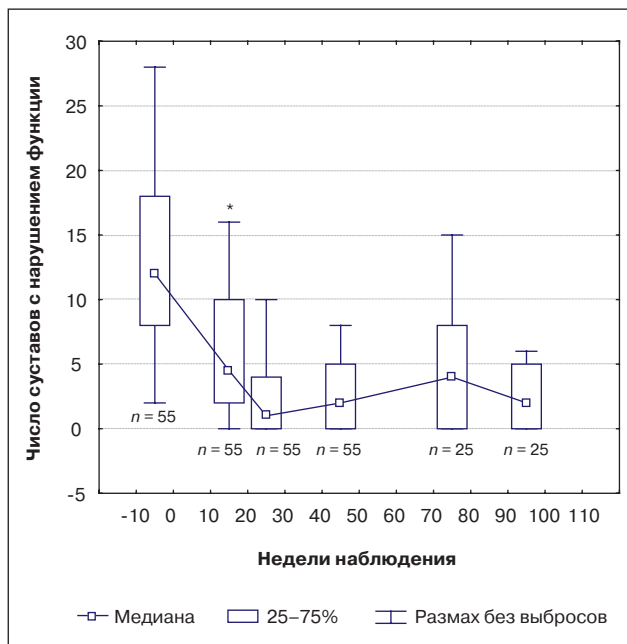
Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 4. Динамика числа болезненных суставов у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



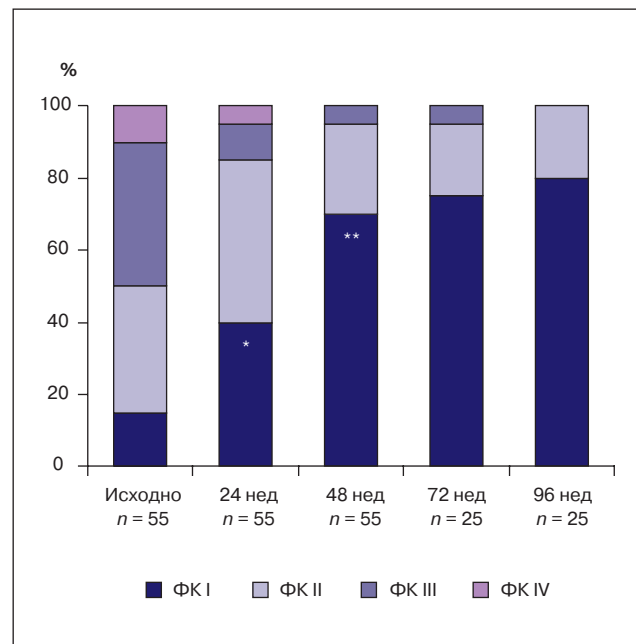
Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 5. Динамика числа суставов с нарушением функции у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 6. Динамика функциональной активности у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ритуксимабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности заболевания.

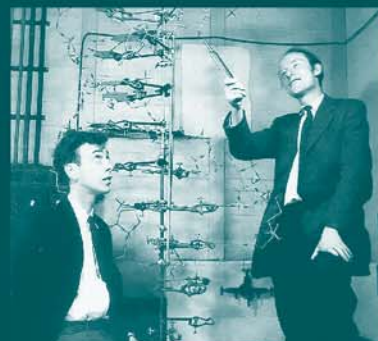
Уже через 12 нед после начала терапии ритуксимабом отмечено статистически значимое уменьшение числа системных проявлений ЮРА (рис. 1). У всех больных удалось купировать такие опасные для жизни проявления, как кардит и полисерозит. Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (с 55% исходно

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

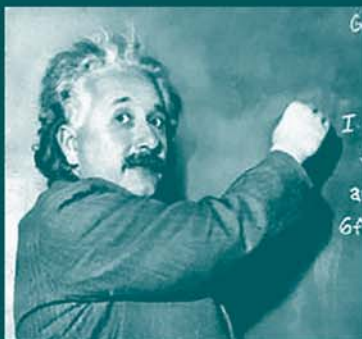


1475 – Леонардо да Винчи
сделал эскиз винтового
летательного аппарата

XXI век



1953 – Джеймс Уотсон
и Фрэнсис Крик
открыли структуру ДНК



1905 – Альберт Эйнштейн
создал частную теорию
относительности



1961 – Юрий Гагарин
совершил первый
полет в космос



МАБТЕРА®
— РИТУКСИМАБ —

Создавая историю – достигаем успеха

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





до 10% через 12 нед от начала лечения; $p < 0,001$). Размеры печени и селезенки нормализовались у 80% пациентов. Подъемы температуры прекратились у 91% больных, субфебрильная лихорадка сохранялась лишь у 5 (9%) пациентов (рис. 2).

В течение двух лет наблюдения за больными, лечившимся ритуксимабом, было выявлено, что лимфаденопатия сохранялась у 8% пациентов, высыпания — у 9%, гепато/спленомегалия — у 6%. Подъемы температуры продолжались у 2 больных. Кардита и других экстраартикулярных проявлений через 24 нед зафиксировано не было ни у одного пациента. К 48 нед наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло $0,5 \pm 0,4$, этот показатель практически не изменился к 72 и 96 нед наблюдения (см. рис. 1 и 2).

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома выявил, что уже к 12 нед статистически значимо уменьшилось число суставов с экссудацией (с $8,2 \pm 2,4$ исходно до $4,0 \pm 1,6$ через 12 нед лечения; $p < 0,001$). К 24 нед число суставов с экссудацией уменьшилось до $3,2 \pm 1,3$, а к 72 нед составило $2,1 \pm 0,7$ (рис. 3). Такая же тенденция отмечалась при оценке нарушения функции и болезненности суставов. Через 12 нед лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с болью и нарушением функции (рис. 4 и 5). К 24 и 72 нед наблюдения число суставов с болью уменьшилось в 3,5 раза, число суставов с нарушением функции — в 4 раза ($p < 0,001$).

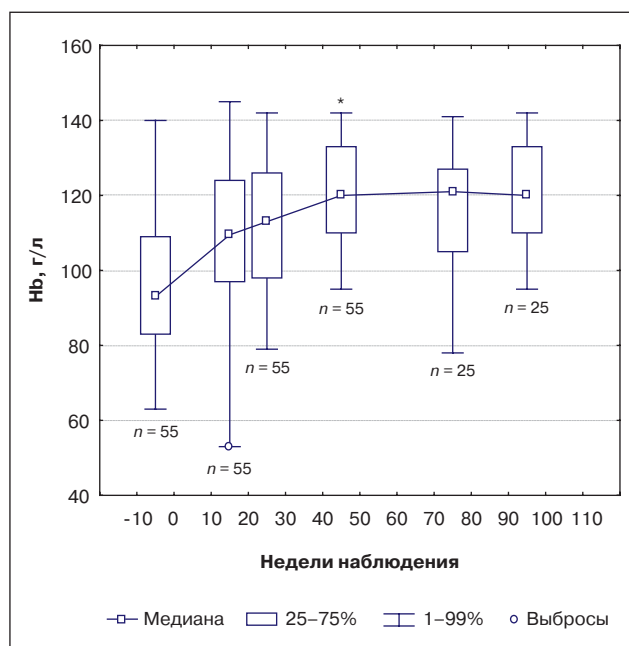
Оценка влияния терапии ритуксимабом на выраженность суставного синдрома показала, что через 24 нед от начала лечения ритуксимабом у 65% больных перестали выявляться суставы с активным артритом, а через 48 нед терапии у 52% больных развилась ремиссия суставного синдрома, которая сохранялась и в дальнейшем.

Наряду с уменьшением числа опухших и болезненных суставов, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 5). Уже через 12 нед от начала лечения ритуксимабом у 40% пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 45% детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 10% больных самообслуживание страдало (ФК III). Через 24 нед после начала терапии у 30% пациентов сохранялись ограничения движений в суставах без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. Ограничения к самообслуживанию наблюдались лишь у 2 (3%) больных. Полностью восстановились движения в суставах у 39 (70%) детей (рис. 6).

Терапия ритуксимабом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. Уже через 12 нед от начала лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемоглобина (рис. 7), снижение числа тромбоцитов и нормализация их уровня к 48 нед терапии (рис. 8); снижение СОЭ и ее нормализация у 70% больных через 24 нед лечения (рис. 9). Наряду со снижением СОЭ отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ в сыворотке крови. До начала лечения средняя сывороточная концентрация СРБ в сыворотке крови превышала нормальное значение в 14,5 раз. К 12 нед лечения ритуксимабом средний сывороточный уровень СРБ снизился в 3 раза, к 48 нед этот показатель нормализовался у 75% больных (рис. 10).

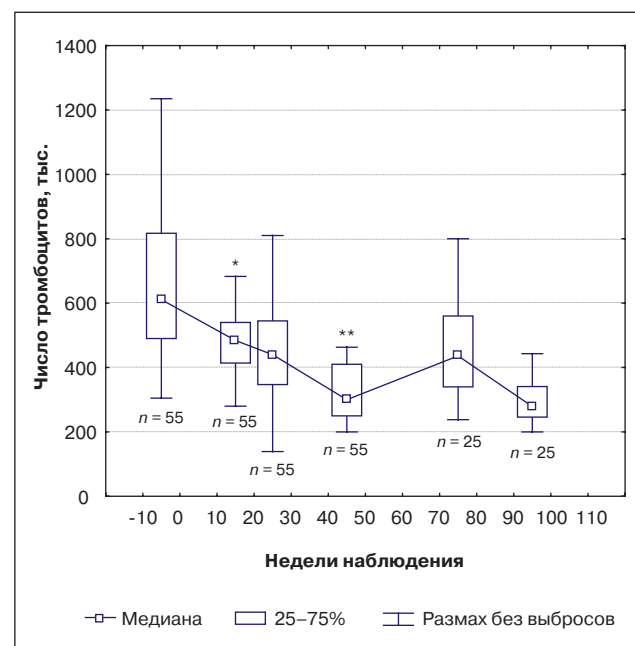
При оценке эффективности по критериям АКР после первого курса терапии ритуксимабом 30% улучшение было достигнуто 98% больных. Половина пациентов достигли критерия АКР50, а 40% — показателя АКР70. После

Рис. 7. Динамика уровня гемоглобина в периферической крови у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

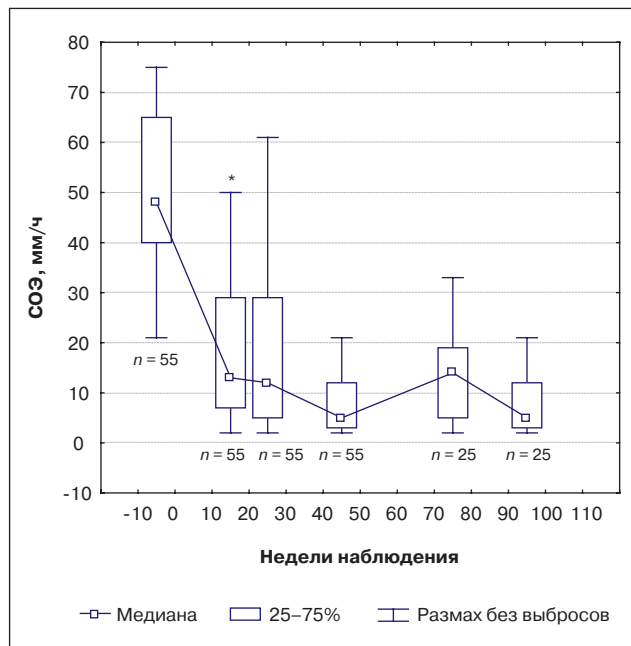
Рис. 8. Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

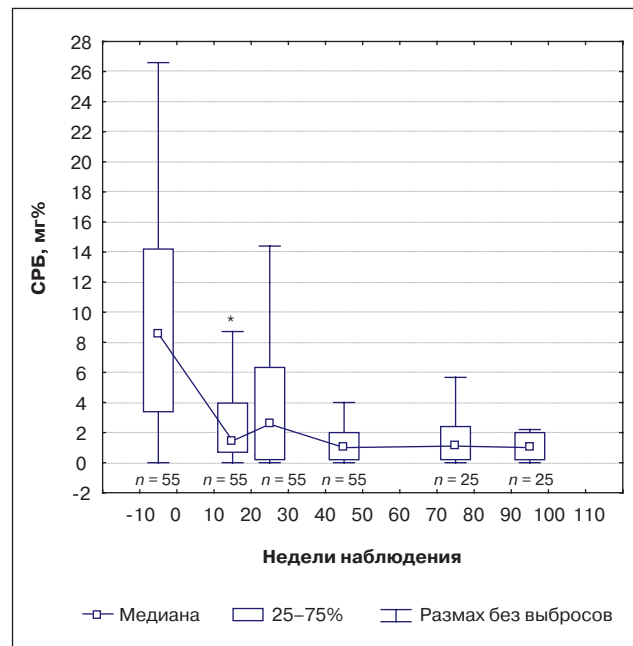


Рис. 9. Динамика CO_2 у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



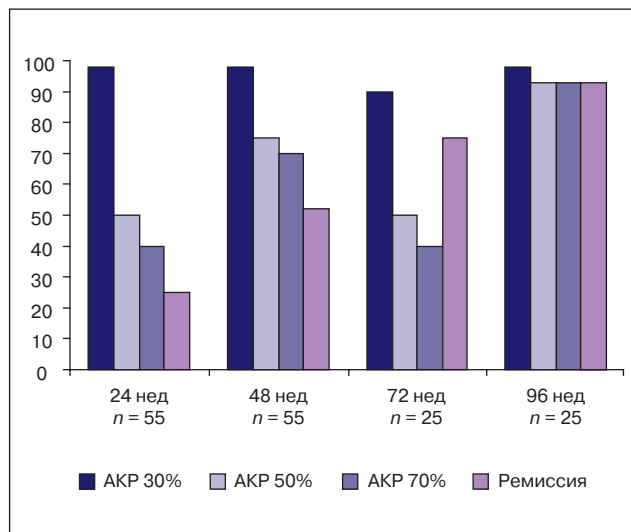
Примечание.
* — $p < 0,001$.

Рис. 10. Динамика сывороточной концентрации СРБ у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



Примечание.
* — $p < 0,001$.

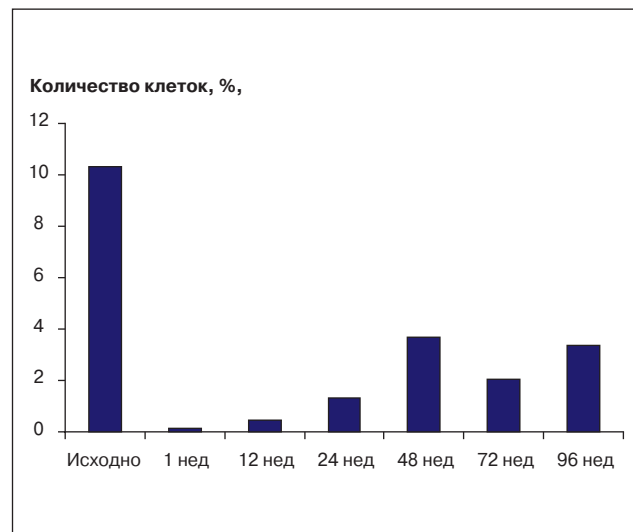
Рис. 11. Эффективность повторных курсов ритуксимаба по критериям АКР у больных ЮРА, включенных в исследование



второго курса лечения у большинства пациентов сохранялось улучшение по критерию АКР30, а у 70% детей был достигнут показатель АКР70. После четвертого курса терапии ритуксимабом 93% пациентов соответствовали критерию 50 и 70% улучшения (рис. 11).

В целом, анализ эффективности ритуксимаба у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25% больных, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных, 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии, у 14 (56%) больных отмечалось

Рис. 12. Эффект элиминации В-клеток у больных ЮРА на фоне терапии ритуксимабом



повышение активности заболевания на 72 нед, что, как правило, проявлялось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности (см. рис. 3–5, 8, 9). Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного.

Всем больным с обострением заболевания был проведен 4 курс лечения ритуксимабом. К 96 нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (93%) больных (рис. 11).



Лабораторный контроль эффекта элиминации В лимфоцитов крови

Средний исходный уровень В лимфоцитов (определен у 48 детей) составил $10,3 \pm 0,9\%$. С учетом возрастных колебаний нормального уровня В клеток индивидуальные показатели у всех детей соответствовали нижней границе возрастной нормы или были умеренно снижены (рис. 12). Корреляции уровня В клеток с активностью болезни не отмечалось.

Определение уровня CD20+ лимфоцитов в течение первой недели (проведено у 36 детей) после начала введения ритуксимаба показало эффект практически полной элиминации В клеток. Средний уровень CD20+ лимфоцитов составил $0,14 \pm 0,05\%$.

При исследовании через 12 нед терапии ($n = 42$) средний уровень CD20+ клеток составил $0,45 \pm 0,15\%$, что также указывало на их практически полную элиминацию из периферического кровотока. Восстановление уровня В клеток до 6% отмечено только у 1 пациента.

Через 24 нед ($n = 44$) в циркуляции определялись единичные В лимфоциты, их средний уровень составил $1,34 \pm 0,33\%$. Некоторое увеличение числа В клеток в пределах 3,6–5,0% отмечено у 4 обследованных детей. Через 48 нед ($n = 35$) отмечено отчетливое повышение уровня В клеток, среднее значение которого составило $3,7 \pm 0,9\%$, при этом у 8 больных зарегистрировано восстановление уровня В лимфоцитов до 7–20%.

Через 72 нед ($n = 25$) средний уровень В клеток после очередного введения ритуксимаба снизился и составил $1,5 \pm 0,7\%$, при этом у 4 детей отмечено их незначительное повышение до 4–6%, а у 1 пациента — до 16%.

Через 96 нед ($n = 19$) средний уровень В клеток оставался значительно сниженным — $3,3 \pm 1,0\%$ (см. рис. 12), однако у 4 пациентов уровень клеток восстановился до уровня 13%.

Нежелательные эффекты от терапии ритуксимабом

В процессе оценки нежелательных эффектов терапии ритуксимабом было выделено 2 группы реакций — трансфузионные (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после инфузии препарата).

Трансфузионные реакции наблюдались у 30% детей во время первого курса терапии ритуксимабом, у 17% — второго, у 12% — третьего, у 9% больных во время четвертого курса лечения. К трансфузионным реакциям относились тошнота, рвота, аллергическая сыпь, боль в животе, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом), снижение и повышение артериального давления, головная боль, приступ удушья и боли в спине (табл. 4). 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 АД являлись показанием для внутривенного введения глюкокортикоидов. После купирования трансфузионной реакции инфузия ритуксимаба была продолжена.

Необходимо отметить, что частота трансфузионных реакций уменьшалась при повторных введениях препарата. Отдаленные побочные эффекты зарегистрированы у 55% пациентов (табл. 5). К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекционных осложнений, среди них наиболее часто отмечалось развитие инфекции ЛОР-органов (аденоидит, синусит, отит), обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов (стрепто- и стафилодермия), острая очаговая пневмония. Этиологические факторы пневмонии были выявлены у 5 (62%) 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 назначался кларитромицин. В случаях, когда этиологический фактор пневмонии выявлен не был, больным проводилось лечение антибиотиком широкого спектра действия из группы цефалоспоринов — цефтриаксоном.

Среди отдаленных последствий введения ритуксимаба особое место занимает развитие нейтропении. Нейтропения наблюдалась у 30% пациентов. Нейтропения развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лече-

Таблица 4. Трансфузионные реакции на введение ритуксимаба у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных			
	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс
Тошнота, рвота	13	3	2	–
Аллергическая сыпь	4	1	2	1
Боль в животе	3	2	1	–
Гриппоподобный синдром	2	1	1	–
Снижение артериального давления	–	–	–	1
Повышение артериального давления	–	–	–	–
Приступ удушья	2	1	–	–
Головная боль	2	1	–	1
Боль в спине	2	–	–	1
Всего	17	9	6	4





ния. Минимальное число нейтрофилов составляло 500 в 1 мкл (см. табл. 5). В случае развития нейтропении детям проводилось введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора из расчета 5 мкг/кг.

У 11 (20%) пациентов также отмечалось снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов класса IgM и IgG ниже пограничных значений (см. табл. 5). Минимальное значение сывороточной концентрации IgM составило 18 мг% (норма от 52 мг%), IgG — 384 мг% (норма от 675 мг%). После первого введения ритуксимаба снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4 пациентов, после второго курса — у троих детей. После третьего и четвертого курсов стойкое снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов отмечено у 4-х больных. Всем пациентам, у которых отмечалось снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, с заместительной целью вводился человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что ритуксимаб высоко эффективен у больных тяжелым ЮРА, в том числе у детей с системным вариантом болезни. Препарат индуцирует ремиссию таких опасных для жизни экстраартикулярных проявлений, как кардит, серозит, лихорадка, пневмонит уже к 12 нед после начала лечения. На фоне терапии статистически значимо снижаются как клинические, так и лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, число тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточная концентрация СРБ); растет уровень гемоглобина. После первого курса ремиссия процесса была достигнута у 25% больных. У 75% больных сохранялась активность заболевания, что явилось основанием для проведения повторных курсов лечения. Через год (48 нед) доля больных с ремиссией болезни составила 52%, через 1,5 года — 75%, а через 2 года — 93%.

Высокая эффективность препарата позволила не назначать преднизолон 30 пациентам, у которых были показания для пероральной кортикостероидной терапии перед началом лечения, и не повысить дозу преднизолона у 25 больных, получавших препарат в низких дозировках до начала исследования. С момента начала лечения ритуксимабом всем больным прекращено введение глюкокортикоидов в суставы и в течение всего периода наблюдения внутрисуставные инъекции не проводились.

Обострение заболевания, которое наблюдалось у 14 больных к 72 нед наблюдения, было нетяжелым и быстро купировалось после 4 курса лечения ритуксимабом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность препарата нарастает от курса к курсу и сопровождается стойкой элиминацией В-клеток у 80% больных. Анализ динамики В-лимфоцитов крови на фоне лечения ритуксимабом показал, что до назначения препарата, несмотря на очень высокую активность болезни, уровень В-клеток соответствовал нижней границе возрастной нормы или был умеренно снижен, что, возможно, связано с длительной иммуносупрессивной терапией, которая проводилась подавляющему большинству детей в тече-

Таблица 5. Отдаленные нежелательные эффекты терапии ритуксимабом у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных
Инфекции ЛОР-органов, всего	8
• аденоидит	4
• синусит	1
• отит	3
Инфекции кожных покровов, всего	6
• стрептодермия	4
• стафилодермия	2
Герпетическая инфекция	4
Острая пневмония, всего	8
• пневмоцистная	3
• пневмоцистная + микоплазменная	2
• этиологический фактор не установлен	3
Нейтропения, всего	17
Число нейтрофилов $\times 10^9/\text{л}$	
• < 500	3
• 500–999	5
• 1000–1499	9
Снижение сывороточной концентрации IgM и IgG	11
Всего	30

ние длительного времени до начала лечения ритуксимабом. Эффект полной элиминации В-клеток наблюдался через 1 нед после первого курса лечения препаратом и сохранялся через 24 нед у 91%, через 48 нед — у 78%, через 72 нед — у 80%, через 96 нед — у 79% пациентов. У остальных больных отмечалось повышение уровня В-клеток, однако четких корреляций между нарастанием уровня В-клеток крови и обострением заболевания выявлено не было. Частота трансфузионных реакций на введение препарата уменьшается, но риск развития инфекционных осложнений, нейтропении и снижения сывороточной концентрации IgG и IgM требует контроля за пациентом и проведения, при необходимости, антибактериальной, заместительной терапии, а также введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

В целом, результаты 2-х летнего исследования показали, что ритуксимаб высоко эффективен у больных самыми тяжелыми вариантами ЮРА, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также антиФНО-терапии. Препарат индуцирует ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения преднизолона *per os*, что позволяет избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии. Учитывая, что на фоне лечения ритуксимабом сохраняется риск развития отдаленных нежелательных явлений, терапия препаратом и наблюдение за пациентом может проводиться только в специализированном учреждении.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2001. — V. 27. — P. 269–281.
2. El-Gabalawy H.D., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 4 (Suppl. 3). — P. 297–301.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век // *Клиническая медицина.* — 2005. — № 6. — С. 8–12.
4. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // *ПМЖ.* — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 573–577.
5. Textbook of paediatric rheumatology. 5th Ed. / Cassidy J., Petty R., eds. — Elsevier Saunders, 2005.
6. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. акад. РАМН, проф. Баранова А.А. — М., 2007. — С. 325–339.
7. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43, № 8. — С. 1849–1857.
8. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — № 1 (приложение). — С. 3–10.
9. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2005. — № 73. — P. 14–18.
10. Zhang Z., Bridges S.L. Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2001. — V. 27. — P. 335–353.
11. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 2–22.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // *Клин. фармакол. терапия.* — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 55–58.
13. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // *ПМЖ.* — 2006. — № 25. — С. 1778–1782.
14. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 143–150.
15. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 1417–1423.
16. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки // *ПМЖ.* — 2005. — № 13. — С. 1731–1735.
17. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *ПМЖ.* — 2007. — Т. 15, № 26. — С. 1958–1963.
18. Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // *Semin. Oncol.* — 2003. — V. 30 (Suppl. 2). — P. 3–8.
19. Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. B cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* — 2007. — № 3. — P. 561.
20. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — № 25. — P. 318–328.
21. Browning J.L. B cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // *Nature Rev.* — 2006. — № 5. — P. 564–576.
22. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 1736–1744.
23. Edwards J.C.W., Cambridge G., Leandro M.J. B cell depletion therapy in rheumatic disease // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — № 20. — P. 915–928.
24. Shan D., Ledbetter J.A., Press O.W. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies // *Blood.* — 1998. — V. 91, № 5. — P. 1644–1652.
25. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — V. 16. — P. 2825–2833.
26. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2005. — V. 73. — P. 19–24.
27. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs.* — 2003. — V. 63. — P. 803–843.
28. Hainsworth J.D. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — P. 12–16.
29. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 455–459.
30. Bhat N.M., Lee L.M., van Vollenhoven R.F. et al. VH4–34 encoded antibody in systemic lupus erythematosus: effect of isotype // *J. Rheumatol.* — 2002. — V. 29. — P. 2114–2121.
31. Pugh-Bernard A.E., Silverman G.J., Cappione A.J. et al. Regulation of inherently autoreactive VH4–34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 108. — P. 1061–1070.
32. Leandro M.J., Ehrenstein M.R., Edwards J.C. et al. Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 378.
33. Patel K., Berman J., Ferber A. et al. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with rituximab // *Am. J. Hematol.* — 2001. — V. 67. — P. 59–60.
34. Stasi R., Pagano A., Stipa E. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 2001. — V. 98. — P. 952–957.
35. Berentsen S., Tjonnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favorable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease // *Br. J. Haematol.* — 2001. — V. 115. — P. 79–83.
36. Quartier P., Brethon B., Philippet P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab // *Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 1511–1513.
37. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U. et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children // *Blood.* — 2003. — V. 101. — P. 3857–3861.
38. Ruggerenti P., Chiurciu C., Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — V. 14. — P. 1851–1857.
39. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 601–607.
40. Xiao X., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // *J. Clin. Invest.* — 2002. — V. 110. — P. 955–963.
41. Eriksson P. Short term outcome and safety in 5 patients with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — № 26. — P. 294.
42. Jayne D., Burns S., Smith K. A prospective, open label trial of B-cell depletion with rituximab in refractory systemic vasculitis. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — № 26. — P. 294.
43. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology.* — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
44. Looney R.J., Anolik J., Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases // *Current Opinion Rheumatol.* — 2004. — V. 16. — P. 180–185.
45. Stahl H.D., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomized controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62. — P. 65.
46. Emery P., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Sustained efficacy at 48 weeks after a single treatment course of rituximab in patients with RA // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 439.
47. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
48. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–30.
49. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.

