

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ритуксимаба у больного системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Исаева Ксения Борисовна, кандидат медицинских наук, врач отделения ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 21.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье описан случай тяжелого течения системного варианта ювенильного артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и блокатором фактора некроза опухоли α . Описано успешное применение биологического агента — ритуксимаба. Уже к 9 нед терапии купировались экстраартикулярные проявления болезни и островоспалительные изменения в суставах, выросла функциональная активность ребенка. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба: у пациента с тяжелым течением системного варианта ювенильного артрита через год после первого введения ритуксимаба развилась клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась в течение последующих 12 мес.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ритуксимаб.

Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) — один из самых тяжелых вариантов болезни, характеризующийся такими опасными для жизни экстраартикулярными проявлениями как миоперикардит, полисерозит, пневмонит, фебрильная лихорадка, васкулит. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ЮРА глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно. У детей рецидивируют экстраартикулярные проявления, про-

рессируют деструктивные изменения в суставах и инвалидизация, нередко развивается фатальное осложнение — синдром активации макрофагов. Длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости, остеопорозу, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности. В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск и внедрение новых лекарственных препаратов

K.B. Isaeva, Ye.I. Alekseeva, R.V. Denisova, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova,
Ye.L. Semikina, Ye.A. Kopyl'tsova

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

Experience of treatment with rituximab in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

The article gives a case report on patient with severe systemic type of juvenile arthritis, refractory to treatment with classical immunosuppressants and blocker of tumor necrotizing factor α . Successive application of biological agent — rituximab was described. In 9 weeks, extra-articular symptoms of disease and acute inflammatory lesions in joints were stopped, and functional activity of child increased. Presented case report demonstrates high effectiveness of rituximab: patient with severe systemic type of juvenile arthritis has clinical and laboratory remission of disease during 12 months.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, rituximab.

для лечения тяжелого системного варианта ЮРА. Таким препаратом может стать ритуксимаб — моноклональные антитела к молекуле CD20 на В лимфоцитах, что будет продемонстрировано в представленном ниже клиническом примере.

Больной И., 15 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2004 г. Ребенок от 2-й, физиологически протекавшей беременности (1-я беременность закончилась самопроизвольными родами здоровой девочки), срочных физиологических родов. Масса при рождении составила 3500 г, длина тела — 55 см. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие ОРВИ, дважды — ангина. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в марте 2003 г. в возрасте 10 лет. Заболевание дебютировало повышением температуры тела до 38°C, чаще в утренние часы, развитием олигоартрита, проявлявшегося болью и припухлостью в области коленных и голеностопных суставов. В клиническом анализе крови: СОЭ — 30 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, число лейкоцитов — $18,2 \times 10^9$ /л. Отмечалось также повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 6,36 мг%, ревматоидный фактор не определен. Лечился по месту жительства с диагнозом «Системный вариант ювенильного ревматоидного артрита». Получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пеницилламин, внутрисуставно глюкокортикоиды с кратковременным положительным эффектом. Заболевание прогрессировало, и в течение первых 4 мес болезни развился полиартикулярный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, челюстновисочных, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, тазобедренных суставов с выраженными экссудативными изменениями, болью, ограничением подвижности, длительной утренней скованностью. У ребенка сохранялись подъемы температуры тела до 38–39°C. СОЭ в этот период повысилась до 62 мм/ч, уровень гемоглобина снизился до 85 г/л. Все это послужило основанием назначения ребенку перорально метотрексата в дозе 7,5 мг/м² поверхности тела в нед и преднизолона в дозе 35 мг/сут (1,0 мг/кг массы тела). На фоне лечения несколько снизилась активность заболевания. Однако, при попытке снизить дозу преднизолона до 12 мг/сут, вновь развивалось обострение процесса в виде повышения температуры тела, нарастания островоспалительных изменений в суставах и лабораторных показателей активности болезни. Мальчику была проведена пульс-терапия циклофосфаном в суммарной дозе 1 гр. Положительного эффекта добиться не удалось. Вместе с тем, у ребенка развились тяжелые побочные проявления проводимой гормональной и иммуносупрессивной терапии — остеопороз позвоночника с выраженными болями, кахексия, афтозный стоматит, лейкопения (число лейкоцитов $1,5 \times 10^9$ /л), протеинурия, многократная рвота, язва кардии, эрозивно-геморрагический гастрит, алопеция, нарушение сердечного ритма. Через год от начала заболевания назначен циклоспорин в дозе 4 мг/кг массы тела в сут, изменен путь введения метотрексата на внутримышечный, доза преднизолона повышена до 12,5 мг/сут, так же мальчику постоянно вводили глюкокортикоиды внутрисуставно или внутривенно. Однако, положительный эффект был кратковре-

менным, отмечался только на фоне локального введения глюкокортикоидов.

Впервые в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН ребенок поступил в октябре 2004 г., через 1,5 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как крайне тяжелое за счет полиартикулярного суставного синдрома, отмечались повышения температуры тела до 38,6°C, признаки интоксикации, надпочечниковой недостаточности, побочные реакции проводимой иммуносупрессивной терапии. Так же у мальчика отмечались выраженные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, мышечная и общая гипотрофия, периферическая лимфаденопатия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставах выявлялись экссудативные изменения. Движения в суставах были ограничены, резко болезненные. В коленных, локтевых суставах отмечались сгибательные контрактуры. Мальчик себя обслуживал с трудом. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 103 г/л, лейкоциты — $14,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 970×10^9 /л, СОЭ — 54 мм/ч. Сывороточная концентрация СРБ — 6,9 мг% (в норме до 0,8). По данным эхокардиографического исследования установлена сепарация листков перикарда 5 мм. По данным ЭКГ — пароксизмальная тахикардия.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов лабораторных методов исследования мальчику был подтвержден диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» (МКБ 10–M08.2). Также были констатированы выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма.

Учитывая тяжесть течения и высокую активность заболевания, необходимость снижения дозы преднизолона, ребенку назначена пульс-терапия метотрексатом в дозе 60 мг/нед (50 мг/м² поверхности тела в нед) в сочетании с циклоспорином в дозе 200 мг/сут (4 мг/кг массы тела в сут). Всего было проведено 8 внутривенных инфузий метотрексата. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии отмечена положительная динамика: прекратились подъемы температуры тела, экссудативные изменения в суставах купированы, вырос объем движений в них, СОЭ снизилась до 23–30 мм/ч. Однако, при снижении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут, состояние больного ухудшилось, повысилась активность суставного синдрома, увеличилась длительность утренней скованности, слабость, артралгии. Так же отмечено повышение лабораторных показателей активности болезни.

В связи с неэффективностью иммуноподавляющей терапии, ухудшением состояния, метотрексат был отменен, назначен лефлуноמיד в дозе 20 мг/сут в сочетании с циклоспорином в дозе 200 мг/сут. Больной лечился циклофосфаном и лефлуномидом в течение 17 мес. На фоне лечения активность заболевания снизилась до I степени, что позволило снизить дозу преднизолона до 1,25 мг/сут. Снижение дозы глюкокортикоидов спровоцировало выраженное обострение заболевания с лихорадкой, активным суставным синдромом, высокими лабораторными показателями активности.

Учитывая тяжелое состояние ребенка, лефлуноמיד был отменен и проведена повторная попытка пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в нед в сочетании с циклоспорином. Введение высокой дозы метотрексата у ребенка сопровождалось лейкопенией, повышением уровня трансаминаз, снижением остроты зрения, тошнотой. Доза метотрексата была снижена до

20 мг/м² поверхности тела в нед. Ребенок продолжал лечиться циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки. Доза преднизолона была повышена до 5 мг/сут, но положительного эффекта отмечено не было. У ребенка сохранялись подъемы температуры тела до 38°C, скованность, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции суставов. По-прежнему, положительный эффект удавалось получить лишь при введении глюкокортикоидов.

Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (полиартикулярный суставной синдром, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой стандартной иммуносупрессивной терапии), была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей альфа (ФНО) α — инфликсимабом в дозе 200 мг на введение (5 мг/кг массы тела). Проведено 3 введения препарата. Препарат вводился на фоне циклоспорины в дозе 4 мг/кг массы тела в сут, метотрексата в дозе 20 мг/м² поверхности тела в нед и преднизолона в дозе 3,75 мг/сут. Положительный эффект от терапии был кратковременным и длился не более 4 нед. У ребенка вновь отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C, нарастание длительности утренней скованности, активности суставного синдрома с экссудативными изменениями, ограничением подвижности и болезненностью в суставах. Учитывая отсутствие эффекта, инфликсимаб был отменен.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая ингибитор ФНО α . В данном случае были все показания для повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Но повышение дозы преднизолона, скорее всего, было бы недостаточно эффективным, в то же время вызвало неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом юношеского артрита, а так же усугубило бы проявления остеопороза позвоночника [1].

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от повышения дозы преднизолона и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Выбор данного препарата был неслучайным. Хотя этиология ЮРА остается неизвестной, установлено, что в иммунопатогенезе участвуют различные синовиальные клетки (включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, Т и В лимфоциты) и цитокины (ФНО α , интерлейкины 1, 6 и др.) [2–4]. В настоящее время доказана значительная роль В лимфоцитов в развитии аутоиммунного воспаления [3–9]. Показано, что В клетки могут презентировать антигены и тем самым способствовать активации CD4+ Т лимфоцитов по Th1-типу [10]; В клетки синтезируют ревматоидный фактор, а также провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ 1 и 6, лимфотоксин) [11, 12], которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов и поддерживают высокую интенсивность аутоиммунного процесса.

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к молекуле CD20 на поверхности В лимфоцитов. Он включает в себя человеческий IgG каппа-фрагмент и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC–С2В8. CD20 — это клеточный мембранный антиген, который экспрессируется на «ранних» и «зрелых» В лимфоцитах. Он не определяется на стволовых, «ранних» пре-В клетках, дендритных и плазматических клетках, что обеспечивает сохранение В клеточного

иммунного ответа в условиях практически полного удаления CD20+ В лимфоцитов [11]. CD20 не высвобождается с мембраны В лимфоцитов и не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антител с мембранной молекулой CD20 [12].

Действие ритуксимаба заключается в выведении CD20+ В лимфоцитов посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 13–14]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентном к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами, в частности ингибиторами ФНО α [15–17]. Результаты исследований показывают, что ритуксимаб достоверно эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных [15–22]. Кроме того, установлена возможность проведения повторных курсов терапии ритуксимабом. Второй и последующие курсы введения препарата не только поддерживают достигнутое ранее улучшение, но и приводят к развитию более быстрого и стойкого положительного эффекта. При этом не отмечалось увеличения частоты побочных реакций. Результаты некоторых зарубежных исследований показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений достоверно снижается более чем в 2 раза. Повторные курсы введения ритуксимаба также не вызывают у пациентов развития инфекционных осложнений, связанных с уменьшением сывороточного уровня IgM [19]. Данных о применении ритуксимаба в детской ревматологической практике мы не встречали. Нами было проведено уникальное исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом 32 пациентов с различными вариантами юношеского артрита, рефрактерного к терапии инфликсимабом, а также к стандартной иммуносупрессивной терапии. В исследование было включено 23 пациента с системным вариантом юношеского артрита. Было показано, что через полгода ритуксимаб индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии у 52% больных. Переносимость препарата была относительно удовлетворительной [23–26].

Все вышеизложенное, явилось основанием для назначения ритуксимаба больному И. Применение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение ритуксимаба. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика расценивалось как тяжелое: отмечались длительная (в течение 1 ч) утренняя скованность, слабость, экссудация, выраженные боли, ограничение движений в тазобедренных, коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставах, повышение температуры тела до 38°C (рис. 1а, 2а, 3а, 4а, 5а). Клиническая активность процесса сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности болезни (см. табл.). Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг в нед, в течение 4-х последовательных нед. Побочных реакций на введение препарата отмечено не было. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 9 нед после первой инфузии, у ребенка прекратились подъемы температуры тела, уменьшилась длительность

Рис. 1. Общий вид больного до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)



утренней скованности, выраженность артралгий, экссудативных изменений в суставах, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, выросла повседневная активность, улучшилась походка. Значительно снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

Через 30 нед от начала лечения ритуксимабом, активность заболевания не превышала I степени. Системные проявления прекратили рецидивировать, островоспалительные изменения в суставах не определялись. Полностью восстановились движения в тазобедренных суставах. Сохранялись ограничения крайнего сгибания в коленных суставах, утренняя скованность в течение 10 минут. Учитывая наличие признаков активности болезни, ребенку был назначен 2-й курс терапии ритуксимабом. В связи с тем, что активность процесса была невысокой, проведено 2 внутривенных введения препарата в дозе 500 мг на введение 1 раз в нед в течение 2-х последовательных нед. Аллергической реакции на введение ритуксимаба не было. Мальчик продолжал лечиться циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в нед, метотрексатом в дозе 20 мг/м² поверхности тела в нед, преднизолоном в дозе 3,75 мг/сут. Уже к 6 нед от начала второго курса лечения полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 6 мес после

Рис. 2. Функциональная способность локтевых суставов до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)

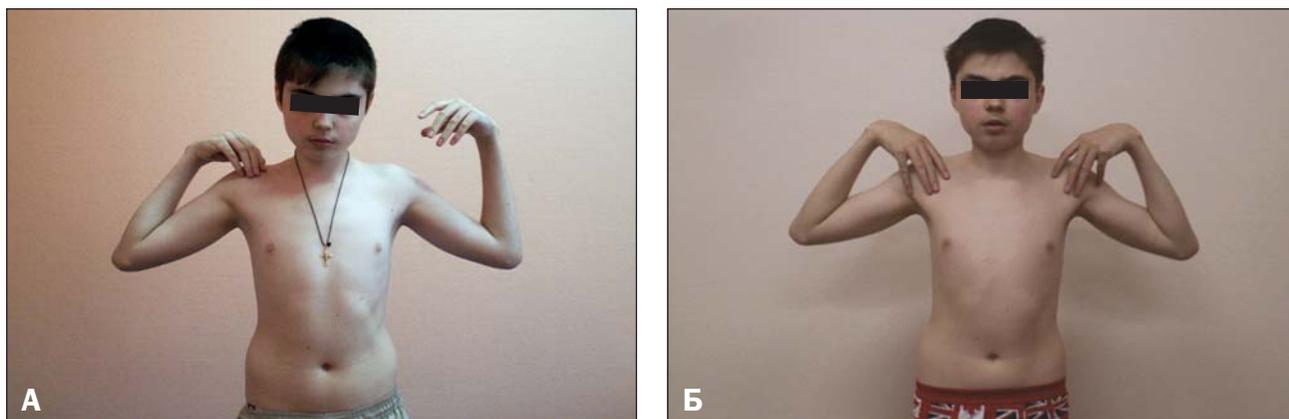


Рис. 3. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)



Рис. 4. Функциональная способность коленных суставах до назначения ритуксимаба (А) и через 12 мес от начала терапии (Б)



второго введения ритуксимаба у ребенка развилась клиничко-лабораторная ремиссия.

Положительный эффект сохранялся в течение 12 мес (рис. 1б, 2б, 3б, 4б, 5б). За это время мальчик вырос на 16 см. В течение этого периода ребенку не вводили глюкокортикоиды.

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию CD19+ и CD20+ В лимфоцитов крови. До начала терапии ритуксимабом доля CD19+ В лимфоцитов крови составляла 6% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 12% (в норме 6–23%, по данным клиничко-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 9 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока, которая сохранялась в течение всего времени наблюдения за ребенком. Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ В клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клиничского состояния ребенка (купировались

Рис. 5. Экссудативные изменения в коленных суставах до назначения ритуксимаба (А) и отсутствие островоспалительных изменений в коленных суставах через 12 мес от начала терапии (Б)

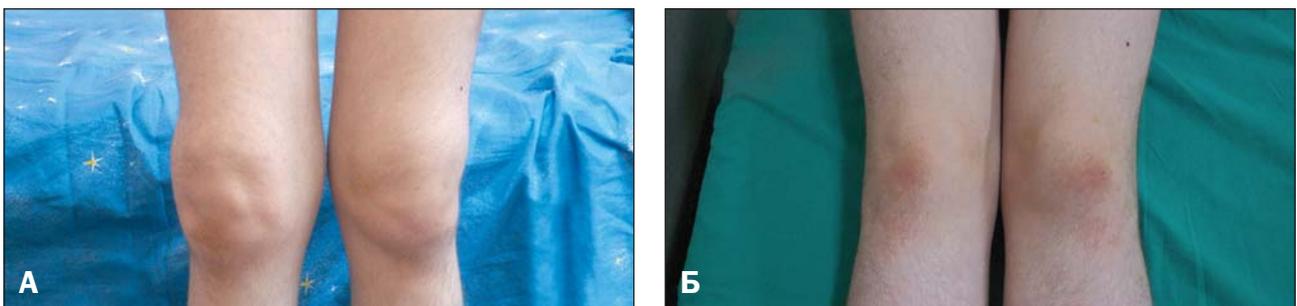


Таблица. Динамика клиничских и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у больного И., 15 лет

Показатели	До введения ритуксимаба	1-й курс терапии ритуксимабом		2-й курс терапии ритуксимабом		
		через 9 нед	через 30 нед	через 6 нед	через 30 нед	через 12 мес
Системные проявления	фебрильная лихорадка, лимфаденопатия	субфебрилитет, лимфаденопатия	лимфаденопатия	нет	нет	нет
Длительность утренней скованность, мин	60	15	10	–	–	–
Число суставов с активным артритом, абс.	12	7	4	–	–	–
Субъективная оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, баллы	8	5	3	–	–	–
Субъективная оценка пациентом боли по ВАШ, баллы	8	3	1	–	–	–
СОЭ, мм/ч	67	35	20	16	16	11
Гемоглобин, г/л	101	99	120	132	132	143
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,81	3,68	4,58	4,68	4,68	4,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	872	621	510	401	401	297
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,4	7,8	9,6	8,1	8,1	7,0
СРБ, мг%	9,27	0,19	1,07	0,66	0,66	0,34
IgG, мг%	1500	810	1010	823	823	674

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное значение — 0, максимальное — 10).

системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах), так и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни.

Нежелательные явления терапии ритуксимабом в сочетании с метотрексатом и циклоспорином включали паронихий, стрептодермию, двустороннюю интерстициальную пневмонию, развившуюся через 12 мес после второго курса терапии ритуксимабом. Все инфекционные осложнения купировались на фоне антибактериальной терапии в сочетании с введением нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ЮРА, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрес-

сантам и ингибитору ФНО α . Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У мальчика купировались признаки экзогенного гиперкортицизма, побочные проявления ранее проводимой иммуноподавляющей терапии. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ритуксимаб является перспективным препаратом для лечения детей с тяжелыми системными вариантами ЮРА. Однако, учитывая тяжесть течения системного варианта ЮРА, массивную иммуносупрессивную терапию, возможность развития инфекционных осложнений лечения комбинацией ритуксимаба с иммунодепрессантами, анти-В клеточная терапия должна применяться исключительно в условиях высокоспециализированного ревматологического стационара с современным диагностическим и лекарственным осна-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
2. Smolen J.S., Redlich K., Zwerina J. et al. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects // Clin. Rev. Allergy. Immunol. — 2005. — V. 28, № 3. — P. 239–248.
3. Goldblatt F., Isenberg D.A. New therapies for rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Vienna Immunol. — 2005. — V. 140, № 2. — P. 195–204.
4. Keystone E. B cell targeted therapies // Arthritis Res. Ther. — 2005. — V. 7 (Suppl. 3). — P. 13–18.
5. Shaw T., Quan J., Totoritis M.C. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — V. 62 (Suppl. 2). — P. 55–60.
6. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. Suppl. — 2005. — V. 73, № 1. — P. 14–18.
7. Looney R.J. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence // Drugs. — 2006. — V. 66, № 5. — P. 625–639.
8. Lee S.J., Yedla P., Kavanaugh A. Secondary immune deficiencies associated with biological therapeutics // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2003. — V. 3, № 5. — P. 389–395.
9. Mease P.J. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application // J. Rheumatol. — 2008. — V. 35, № 7. — P. 1245–1255.
10. Cohen S.B. B-cell depletion for rheumatic diseases: where are we? // Med. Gen. Med. — 2005. — № 7. — P. 72.
11. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007. — V. 25, № 2. — P. 318–328.
12. Zhang Z., Bridges S.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2001. — V. 27. — P. 335–353.
13. Cragg M.S., Walshe C.A., Ivanov A.O. et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy // Curr. Dir. Autoimmun. — 2005. — № 8. — P. 140–174.
14. Atzeni F., Doria A., Maurizio T. et al. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? // Autoimmun. Rev. — 2007. — V. 6, № 8. — P. 553–558.
15. Friedberg J.W. Unique toxicities and resistance mechanisms associated with monoclonal antibody therapy // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2005. — P. 329–334.
16. 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.
17. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350, № 25. — P. 2572–2581.
18. Keystone E., Fleischmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis // Arthritis Rheum. — 2007. — V. 56, № 12. — P. 3896–3908.
19. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54, № 5. — P. 1390–1400.
20. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54, № 9. — P. 2793–2806.
21. Caporali R., Caprioli M., Bobbio-Pallavicini F. et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab // Autoimmun. Rev. — 2009. — V. 8, № 7. — P. 591–594.
22. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (предварительные результаты Российского регистра) // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, № 8. — С. 57–62.
23. 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.
24. Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 79–85.
25. Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
26. Алексеева Е.И., Акулова С.С., Семикина Е.Л. и др. Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО α // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 94–100.