Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных

Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., Васильев В.И., Антелава О.А., Александрова Е.Н., Конева О.А., Цанян М.Э., Десинова О.В., Логвиненко О.А., Волков А.В., Хелковская-Сергеева А.Н., Новиков А.А., Алексанкин А.А., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; **ananieva@irramn.ru**

Contact: Lidiya Ananieva; **ananieva@irramn.ru**

Поступила 06.08.14

Цель – оценить эффективность и переносимость лечения ритуксимабом (РТМ) у больных с тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) – системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), системными васкулитами (СВ), болезнью Шегрена (БШ) и дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ).

Материал и методы. Проведен анализ эффективности и клинических исходов у 229 больных с ИВРЗ: СКВ (n=97), СВ (n=50), ССД (n=40), БШ (n=23) и ДМ/ПМ (n=19). Лечение РТМ проводилось в сочетании с ранее проводимым лечением глюкокортикоидами (ГК) и/или иммуносупрессивными препаратами (ИСП), при этом у большинства отмечены рефрактерное течение или плохая переносимость стандартной терапии. Оценка эффективности лечения проводилась в каждой группе по принятым для этого заболевания показателям. Для сравнения клинического ответа на лечение между группами применены градации, использованные в международных регистрах: полный (хороший) ответ, частичный ответ и отсутствие ответа. Средняя длительность наблюдения составила 72 (1–288) нед после первого введения РТМ. Средняя доза РТМ, которую получили больные за период наблюдения, была невысокой и колебалась от 1,6±0,84 г при ДМ/ПМ до 3,1±1,75 г при СВ. Около 80% больных получили один или два курса РТМ, за исключением больных ССД, половина из которых получили три и более курсов РТМ.

Результаты. «Полный ответ» достигнут у 50,6%, «частичный ответ» – у 35% больных. Курсы РТМ приводили к положительной динамике клинико-лабораторных показателей и позволили снизить поддерживающую дозу ГК, уменьшить дозы ИСП или отменить их. Проведение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. При этом происходило снижение частоты рецидивов болезни, а эфективность терапии нарастала при наблюдении в течение года и более. Частота нежелательных реакций и уровень летальности были сопоставимы с данными регистров по РТМ в других странах.

Заключение. Полученные данные в сопоставлении с данными регистров разных стран по эффективности РТМ при ИВРЗ могут служить дополнительным обоснованием применения РТМ у больных с рефрактерностью к стандартной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания; ритуксимаб; В-лимфоциты.

Для ссылки: Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495–506.

ANTI-B-CELL THERAPY AT IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: EFFICACY AND TOLERABILITY IN 229 PATIENTS

Ananieva L.P., Soloviyov S.K., Beketova T.V., Vasiliev V.I., Antelava O.A., Aleksandrova E.N., Koneva O.A., Tsanyan M.E., Desinova O.V., Logvinenko O.A., Volkov A.V., Helkovskaya-Sergeeva A.N., Novikov A.A., Aleksankin A.A., Nasonov Ye.L.

Objective: to assess the efficacy and tolerability of Rituximab treatment in patients with serious immune inflammatory rheumatic diseases (IRD) like systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SS), systemic vasculitis (SV), Sjogren syndrome (SjS), dermatomyositis/polymyositis (DM/PM).

Subjects and methods. The clinical efficacy has been analyzed in 229 patients with IRD: SLE (n=97), SV (n=50), SS (n=40), SjS (n=23) and DM/PM (n=19). Rituximab treatment was accompanied by administration of glucocorticoids and/or immunosuppressive drugs. Most patients demonstrated resistance to or low tolerability of standard therapy. Efficacy of treatment was analyzed in each group with the criteria relevant for each disease. To compare clinical response to the treatment between the groups we used gradations accepted by international registries: complete (good) response, partial response, no response. Average duration of monitoring comprised 72 (1–288) weeks after the first introduction of Rituximab. Average Rituximab dose administered to patients over the period of monitoring was low and varied from 1.6±0.84 in DM/PM to 3.1±1.75 in SV. About 80% of patients received one or two courses of Rituximab except for patients with SS (half of them received three and more courses).

Results. «Complete response» was observed in 50.6%, «partial response» – in 35% of patients. Rituximab courses provided positive dynamics in clinical scores and allowed to reduce supportive dose of glucocorticoids and to lower the dose or withdraw of immune-stimulating drugs. Multiple Rituximab courses provided stable and long-lasting effect. Recurrences were observed less frequently, whereas efficacy of the therapy increased during a year and longer. Occurrence of adverse events and mortality rate were comparable to data of other national Rituximab registries.

Conclusion. The results of the study may prove administration of Rituximab in patients with resistance to standard therapy.
Key words: Immune inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases; Rituximab; B-cells.
Reference: Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):495–506.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-495-506

Среди широкого спектра патогенетических механизмов, лежащих в основе иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний человека, особое значение придают нарушениям В-клеточной толерантности [1]. Доказано, что патологическая активация В-клеток играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунного процесса за счет многих механизмов (синтез «патогенных» аутоантител, презентирование аутоантигенов Т-лимфоцитам, индукция их активации, участие в дифференцировке фолликулярных дендритных клеток, эктопическом лимфогенезе и синтезе «провоспалительных» цитокинов) [1–3], для подавления которой в настоящее время используется несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4–6]. К ним в первую очередь относится ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену, локализующемуся на мембране В-клеток, которые вызывают деплецию (истощение) В-клеток в кровяном русле и в тканях [7–9]. Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований теоретически обосновывают целесообразность применения РТМ для лечения многих аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ревматических [10–13]. В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА) [14] и системных некротизирующих васкулитов, связанных с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА-СВ) [15].

Характеристика, механизмы действия и основные результаты применения РТМ для лечения системных иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ) по незарегистрированным (off-label) показаниям представлены в недавно опубликованных обзорах [7, 8]. В них обобщены материалы национальных регистров [16–22], нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), многочисленных открытых наблюдательных исследованиях РТМ при системной красной волчанке (СКВ) [23–28], АНЦА-СВ [29–33], системной склеродермии (ССД) [34–38], болезни Шегрена (БШ) [39–42], дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) [43–48] и других заболеваниях [49]. Следует особо подчеркнуть, что терапию РТМ применяли при рефрактерном к стандартной терапии (высокие дозы глюкокортикоидов – ГК и иммуносупрессивные препараты – ИСП) течении ИВРЗ или при наличии тяжелых осложнений, часто возникающих на фоне приема этих препаратов. Однако оптимальные схемы терапии РТМ не разработаны, недостаточно данных, касающихся длительного динамического наблюдения за пациентами, получавшими один или несколько курсов РТМ, в отношении их эффективности и безопасности.

В течение последних 5 лет в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках специализированной высокотехнологичной медицинской помощи и программы научных исследований «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний» лечение РТМ проводилось более чем у 200 больных с различными ИРЗ. Это позволило получить уникальный опыт применения РТМ в реальной клинической практике, обобщение которого явилось целью публикации. Протоколы исследований были одобрены этическим комитетом и утверждены ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Лечение РТМ проводилось 229 пациентам с ИВРЗ, включая АНЦА-СВ (n=50), СКВ (n=97), ССД (n=40), БШ (n=23) и ДМ/ПМ (n=19). Диагноз соответствующих заболеваний основывался на международных критериях [50]. Показаниями для назначения РТМ были неэффективность и токсичность стандартной терапии, тяжелое течение заболевания, характеризующееся высокой активностью иммунопатологического процесса и неблагоприятным прогнозом. Все больные получали РТМ в комбинации с проводимой терапией ГК и/или ИСП. Курс лечения включал внутривенную инфузию РТМ в дозе от 0,5 до 2 г на курс, по 0,5–1,0 г на инфузию. Использовали стандартные схемы применения РТМ, включающие 4 еженедельные инфузии препарата по 375 мг/м^2 или две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед. В качестве премедикации вводился метилпреднизолон внутривенно (125–1000 мг). Вопрос о необходимости повторного курса решался индивидуально с учетом клинико-лабораторной активности болезни, а также эффективности и переносимости первого курса терапии РТМ. Оценка эффективности лечения проводилась при каждой нозологической форме согласно принятым для этого заболевания критериям. Для сравнения клинической эффективности терапии РТМ при различных заболеваниях использовались градации: «полный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие ответа» [15].

Таблица 1 Характеристика больных, получивших лечение РТМ (n=229)

Параметры	СКВ	АНЦА-СВ	ССД	БШ	ДМ/ПМ
Число больных, n (%)	97 (42,4)	50 (21,8)	40 (17,5)	23 (10)	19 (8,3)
Доля женщин, %	91	52	87	96	89
Возраст, годы	27±17	40±15	48±14	57,6±11	48±19
Длительность болезни, мес*	48 (18–84)	37 (1–288)	84 (1–206)	128 (84–264)	67 (5–120)
Длительность наблюдения после первого курса РТМ, мес*	18 (12–36)	21,5 (10– 37)	26 (10–66)	30,5 (8–54)	21,2 (1–60)

Примечание. *Данные представлены в формате: медиана, в скобках – минимум-максимум.

Основные демографические характеристики больных, включенных в анализ, характеристики приведены в табл. 1. Во всех группах, за исключением АНЦА-СВ, преобладали женщины. Средний возраст пациентов был наименьшим при СКВ и наибольшим при БШ. Средняя длительность болезни у больных СКВ и АНЦА-СВ была существенно ниже, чем при ССД и СШ. Продолжительность наблюдения после курса РТМ варьировала от 1 до 66 мес.

В группе больных АНЦА-СВ существенную долю составили пациенты с небольшой продолжительностью заболевания (с давностью болезни <1 года было 44% больных). Поражение ЛОР-органов имело место у 92% пациентов, легких – у 94%, суставов и мышц – у 72%, нервной системы – у 56%, кожи – у 52%, глаз – у 34%, сердца – у 14%, гломерулонефрит – у 72%, лихорадка – у 86%. До начала лечения РТМ все пациенты получали ГК – по 25–120 мг/сут преднизолона (ПЗ) внутрь, а также пульс-терапию ГК (86% пациентов). ИСП, включая циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил (ММФ), азатиоприн (АЗА) или метотрексат (МТ), получали все больные. Клинические проявления АНЦА-СВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса клинической активности (ИКА) [51]. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [52] ремиссии соответствовал ИКА=0 на фоне приема ПЗ в дозе ⩽7,5 мг/сут. Медиана ИКА перед началом лечения РТМ составила 16 (4–35 баллов, у 17 (34%) из 50 больных присутствовала высокая активность заболевания (ИКА >20 баллов).

У всех больных СКВ заболевание было резистентным к стандартной терапии. Ведущими клиническими проявлениями были волчаночный нефрит (ВН; 62%), поражение кожи (33%), поражение ЦНС (22,7%), изъязвления слизистых оболочек (23,7%), артралгии/артриты (12,4%), миозит (4,1%). Острое течение заболевания наблюдалось у 26,8% больных, подострое – у 41,2% и хроническое – у 32%. Клиническую оценку активности СКВ проводили по индексу SLEDAI2K [53]. В 71% случаев активность заболевания соответствовала 3-й степени по классификации В.А. Насоновой, а по шкале SLEDAI2K медиана активности составила 18 (10–23) баллов. У 79 из 97 больных СКВ показанием для назначения РТМ была неэффективность предшествующей терапии ГК и ИСП, у 18 больных РТМ был назначен в дебюте СКВ в связи с высокой активностью заболевания и неблагоприятным жизненным прогнозом. Подавляющее большинство пациентов (92%) наблюдались в течение года и более после курса РТМ. С целью оценки эффективности терапии использовались такие градации, как «частичный ответ», «полный ответ», «обострение». Под «частичным ответом» понимали снижение индекса SLEDAI2K более чем на 3 балла, снижение дозы ГК более чем на 25% от исходной. «Полный ответ» означал снижение SLEDAI2K <3 баллов, применение ГК в дозе ⩽0,1 мг/кг (4–6 мг/сут), отмена ИСП [54, 55].

У больных ССД ведущим проявлением было интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Всего лечение РТМ получили 40 больных. Из них двое умерли через 2 и 4 нед после введения РТМ: женщина 51 года – от прогрессирования терминальной дыхательной недостаточности и мужчина 42 лет – от острого склеродермического почечного криза. Двое больных выбыли из динамического наблюдения, но известно, что их состояние остается стабильным (через 1 год и 5 лет после первого курса РТМ). У одной больной с тяжелым прогрессирующим ИПЛ в сочетании с астмоидным бронхитом в начале инфузии развился выраженный бронхоспазм, в связи с чем введение препарата было прекращено. В итоге анализ эффективности был проведен у 35 больных, анализ переносимости – у 40 больных. Оценку эффективности проводили на основании оценки динамических изменений индекса активности болезни [56], модифицированного кожного счета Rodnan [57], форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также диффузионной способности легких (ДСЛ) [58].

Группа больных БШ включила 23 человека с системными проявлениями заболевания. В клинической картине превалировали васкулит (криоглобулинемический – n=21 и без криоглобулинемии – n=1), гломерулонефрит (n=11), у 4 из них также имелась MALT-лимфома слюнных желез. У 17 больных была диагностирована смешанная криоглобулинемия, у 3 – поликлональная. Общая активность заболевания определялась по индексу активности EULAR (ESSDAI) [59]. Эффект терапии оценивался черз 3, 6, 12 мес после первого курса РТМ и в конце наблюдения (n=18). «Полный ответ» определялся как отсутствие клинических проявлений, имевшихся до начала терапии РТМ, «частичный ответ» – как более чем 50% улучшение отдельных признаков или как исчезновение половины имевшихся. Остальные случаи рассматривались как «отсутствие ответа на лечение».

В группу больных ДМ/ПМ вошли 19 человек. Основным критерием включения было наличие тяжелого поражения легких, резистентного к стандартной терапии, или острое течение в дебюте болезни, что является неблагоприятным прогностическим признаком и характерно для антисинтетазного синдрома [60]. 17 пациентов были резистентны к проводимой ранее стандартной цитотоксической терапии. У двух пациенток лечение РТМ было начато сразу после постановки диагноза антисинтетазного синдрома, в остальных случаях РТМ назначался в сочетании с ЦФ, ММФ или внутривенным введением иммуноглобулина. При динамическом наблюдении (до назначения РТМ и спустя 6, 12, 18 и 24 мес) оценивались: мышечная сила, определяемая при мануальном мышечном тестировании (ММТ) [61], основные лабораторные параметры, отражающие активность ДМ/ПМ и течения альвеолита, – уровень креатинфосфокиназы (КФК), ФЖЕЛ, ДСЛ; им также проводили компьютерную томографию (КТ) грудной клетки.

При поступлении и в процессе динамического наблюдения больным проводилось детальное клиническое и инструментальное обследование с целью выявления и уточнения характера и выраженности поражения внутренних органов, коморбидных состояний и осложнений. Исследование основных лабораторных показателей осуществлялось унифицированными методами в биохимической лаборатории (к.б.н. Л.Н. Кашникова). Иммунологическое обследование (лаборатория иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний, руководитель – д.м.н. Е.Н. Александрова) включало определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) и органонеспецифических аутоантител с использованием методов непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа и дот-блот. Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлуорометрии на анализато-

ре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США, нормальный уровень 6–19%; 0,1–0,5 • 10^9/л). Полной деплецией CD19+B-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до 0,005 • 10^9/л и ниже [62].

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostat. Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производился расчет t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая эффективность. Основные результаты, касающиеся эффективности терапии РТМ, суммированы в табл. 2. Наибольшее число повторных курсов РТМ получили больные с АНЦА-СВ и ССД. В целом по группам «полный» или «частичный» эффект отмечен у 80% пациентов.

У больных АНЦА-СВ был отмечен быстрый и выраженный положительный клинический эффект, сопровождавшийся достоверным снижением активности процесса: ИКА снизился с 16 [4; 35] баллов перед назначением РТМ до 6 [0; 17] баллов через 3 мес и до 2 [0; 22] баллов к 6-му месяцу. Среди 25 пациентов, прослеженных более 12 мес, ремиссия была достигнута у 23 (92%), и у 2 (8%) наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Среди 15 из 17 больных, прослеженных более 6 мес, у 11 (73%) наблюдалась ремиссия и у 4 (27%) – снижение клинической активности заболевания. Повторные курсы РТМ проведены в случаях неполной клинической ремиссии у 56% больных, при развитии обострения после ремиссии, индуцированной РТМ, у 16% и для поддерживающего лечения в период достигнутой клинико-лабораторной ремиссии – у 28% пациентов. Всего проведено 46 повторных курсов РТМ, максимально для одного пациента 5 курсов (суммарная доза РТМ 7 г за 3 года лечения). Доза РТМ при повторных курсах составляла 1000 мг. 18 (36%) пациентам из 50 второй курс РТМ был назначен в связи с активностью АНЦА-СВ с медианой ИКА 7 [4; 10] баллов, который был достоверно ниже, чем перед первым курсом РТМ (медиана 16 баллов). Через 3 мес после второго курса РТМ ИКА в среднем составлял 2 [0; 10] балла. 7 (14%) из 50 больных второй курс РТМ назначали в качестве поддерживающего лечения, что во всех случаях позволило сохранить ремиссию АНЦА-СВ. Через 6 мес 3 из 7 пациентов был проведен третий курс РТМ, в одном случае в связи с низкой активностью ГПА (ИКА 2 балла), двум больным – для поддержания ремиссии. Эффективность терапии РТМ увеличивалась при использовании повторных курсов. При этом положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в низких дозах (500 или 1000 мг). У подавляющего числа больных АНЦА переставали определяться в сыворотке крови вскоре после проведения первого курса РТМ и отсутствовали на протяжении всего последующего периода наблюдения. Во всех случаях отмечено существенное снижение количества CD19+ B-клеток в периферической крови до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось увеличение уровня CD19+ B-клеток, в среднем до 0,2 [0; 20] %. После второго курса РТМ во всех случаях уровень CD19+ B-клеток вновь снижался. Связи между динамикой лабораторных показателей (уровень СРБ, СОЭ, АНЦА, содержание CD19+ B-клеток) и риском развития обострения АНЦА-СВ не выявлено (данные не представлены).

Среди больных СКВ при анализе эффективности лечения РТМ в течение 3,5 года наблюдения эффективность терапии имела место у 82% пациентов (см. табл. 2). «Полный ответ» на терапию наблюдался чаще у больных с внепочечными проявлениями СКВ по сравнению с группой больных с ВН. В то же время частичный ответ и обострения после повторных курсов РТМ часто встречались в группе больных с ВН, однако различия были статистически недостоверными ($p>0,05$). При проведении сравнительной оценки эффективности терапии РТМ у больных с ВН и внепочечными проявлениями СКВ по индексу SLEDAI2K установлено, что после завершения первого курса терапии в группе больных с ВН «частичный ответ» наблюдался достоверно чаще по сравнению с группой больных с внепочечными проявлениями СКВ ($p=0,02$). Снижение показателей лабораторной активности СКВ было отчетливо показано у больных, прослеженных >3 лет (табл. 3). Интересно, что из 38 больных СКВ, которым

Таблица 2 Клиническая эффективность РТМ у больных с ИВРЗ в конце наблюдения (n=224)

Параметры	СКВ	АНЦА-СВ	ССД	БШ	ДМ/ПМ
Число больных	97	50	35	23	19
Число курсов РТМ, доля больных, %:					
один	61	50	28,5	78	63
два	17,5	32	20	13	16
три и более	21,5	18	51,5	9	21
Средняя суммарная доза ГХ за период наблюдения, г	2,1±1,2	3,1±1,75	2,85±1.34	2±0,3	1,6±0,84
Клинический ответ, доля больных, %:					
полный (хороший)	55	68	63	25	42
неполный	27	28	34	65	42
без ответа	18	4	3	10	16
Средняя доза ГК, мг/сут:					
до лечения РТМ	30 (15–40)	30 (5–60)	10 (5–20)	5	28,5 (2,5–90)
после лечения РТМ	7,5 (5–12,5)	5 (0–10)	10 (5–15)	5	7,5 (2,5–12,5)
Иммуносупрессанты, доля больных, %:					
до лечения РТМ	87	72	67	52	68
после	45	44	31	35	52

Таблица 3 Влияние терапии РТМ на лабораторные показатели активности СКВ (доля больных, %)

Показатели	До терапии (n=97)	Через 3,5 года наблюдения (n=23)	p
Тромбоцитопения	9,3	0	0,45
SLEDAI2K, Me [25-й; 75-й перцентили], баллы	18 (10–23)	2(0–4)	0,0015
Низкий уровень С3-компонента комплемента	61,8	13	0,05
Низкий уровень С4-компонента комплемента	38,1	8,7	0,1
Повышенные уровни а-дсДНК	78,3	43,5	0,15
Суточная протеинурия у 60 больных с ВН >500 мг/сут (частота, %)	88,3	27,3	0,58

Примечание. а-дсДНК– антитела к двуспиральной ДНК.

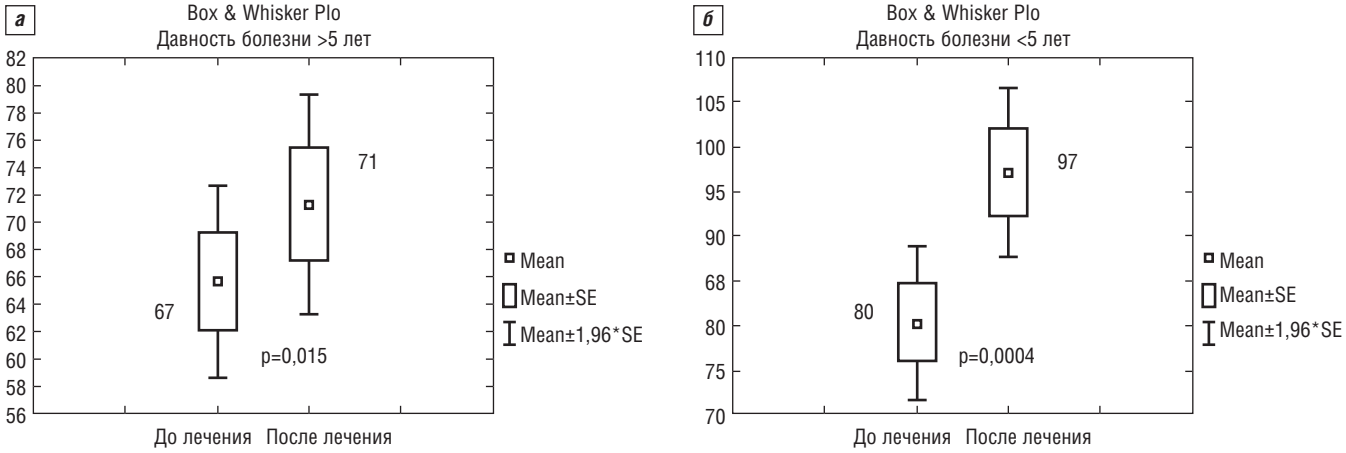
проводились повторные курсы РТМ, «полный ответ» был достигнут у 24 (63%), что было достоверно выше, чем у больных, которым проведен один курс РТМ (n=59), среди которых «полный ответ» был достигнут у 52,5% пациентов (p<0,05).

При ССД улучшение общего состояния, уменьшение выраженности основных проявлений болезни, в том числе одышки и кашля, отмечено у подавляющего большинства больных. Через год после курса терапии РТМ нарастания одышки (по NYHA) не было отмечено ни в одном случае, что в определенной степени свидетельствовало о клинической стабилизации течения болезни в течение первого года. Обращает на себя внимание высокая частота «ответа» на РТМ у больных ССД в конце наблюдения. Важно отметить, что у большинства больных первый курс составил 1000 мг РТМ. В связи с хорошей переносимостью и положительной динамикой основных проявлений болезни этим больным проводились повторные курсы РТМ. За период наблюдения отмечена положительная динамика параметров, отражающих активность ССД и выраженность поражения легких (табл. 4). Достигнута нормализация ФЖЕЛ с достоверным увеличением среднего значения более чем на 10%, которое считают клинически значимым [63]. Отмечено увеличение ДСЛ, являющегося универсальным показателем тяжести легочной патологии при ССД. Установлено нарастание эффекта терапии РТМ в процессе динамического наблюдения. Так, увеличение среднего значения ДСЛ через год после лечения составило 2,6% от должного, а в конце наблюдения – 5,7%. Как видно из табл. 4, параллельно улучшению легочной функции снижалась выраженность поражения кожи и общей активности болезни. Отмечено, что динамика показателей легочной функции у больных с относительно небольшой давностью болезни – до 5 лет – была более выраженной, чем у длительно болеющих (см. рисунок). При небольшой давности ССД среднее значение ФЖЕЛ, до лечения РТМ находившееся на нижней границе нормы, увеличилось на 17%. При этом клинически значимое увеличение ФЖЕЛ было зафиксировано у 10 (67%) из 15 больных. У больных с давностью болезни >5 лет ФЖЕЛ исходно была существенно снижена по сравнению с ожидаемыми величинами. Нарастание ФЖЕЛ у них было выражено в значительно меньшей степени (4%), а клинически значимого улучшения достигли 8 (40%) из 20 больных. До назначения РТМ большинство больных ССД имели нормальное значение абсолютного количества В-клеток в периферической крови (0,216±0,16 • 10^9/л). У 18 (60%) больных сохранялась полная деплеция, у 11 (37%) – частичная со средним уровнем абсолютного количества В-клеток 0,012 • 10^9/л (0–0,098). Только у одной больной (из 30 обследованных пациентов) восстановился нормальный уровень В-клеток. После курса РТМ средняя доза ГК (в пересчете на ПЗ) была достоверно ниже (11,9±4,2 и 10,2±2,9 мг; p<0,05), чем до начала терапии. При этом частота использования цитотоксических препаратов уменьшилась почти вдвое (см. табл. 2). Таким образом, у больных ССД с поражением легких было констатировано стойкое и достоверное улучшение показателей легочной функции на фоне уменьшения стандартной терапии ГК и ИСП.

При БШ после первого курса РТМ «полный ответ» наблюдался у всех больных. Динамика активности БШ (индекс ESSDAI) и лабораторных параметров на фоне терапии РТМ представлена в табл. 5. Не отмечено существенных различий в отношении изменения как индекса активности, так и лабораторных параметров у больных, получавших монотерапию РТМ, по сравнению с комбинированной терапией РТМ и ЦФ (данные не представлены). Значимое снижение активности БШ по шкале ESSDAI в сравнении с исходным значением отмечено через 3, 6, 12 мес после первого курса РТМ, а также к концу наблюдения (p<0,05). Кожные проявления васкулита исчезли к 3-му месяцу. Через 6 мес «полный ответ» сохранялся у 11 (61%) из 18 больных, из которых 45,5% получали монотерапию РТМ и 54,5% – комбинированную терапию РТМ и ЦФ. Рецидив криоглобулинемической пурпуры наблюдался у 39% (моно- и комбинированная терапия РТМ с ЦФ проводилась этим больным в одинаковом соотношении). 16 больных с кожными проявлениями БШ наблюдались >6 мес (медиана длительности наблюдения 38 [24; 62] мес. Рецидив кожного васкулита отмечен в группе больных, по-

Таблица 4 Динамика основных показателей эффективности лечения РТМ у больных ССД с поражением легких (n=35)

Клинические параметры	Исходно	В конце наблюдения	p
ФЖЕЛ, % от должного	71,9±17,8	82,4±22,3	0,000032
ДСЛ, % от должного	39,2±13,8	45±15,6	0,0045
Кожный счет, баллы	10,9±10,8	6,0±6,8	0,00013
Индекс активности, баллы	2,6±1,7	1,1±0,76	0,000015



Динамика ФЖЕЛ (%) после лечения РТМ у больных с разной давностью ССД: *а* – >5 лет, *б* – <5 лет

лучавших поддерживающую терапию ЦФ (n=9), в том числе повторные курсы РТМ у двух пациентов. На фоне повторных курсов РТМ (n=6) обострений кожного васкулита не наблюдалось. Повторные курсы РТМ (1–3 курса в комбинации с ЦФ), проведенные у 5 больных с криоглобулинемической пурпурой, во всех случаях привели к развитию «полного ответа» через 3–6 мес. Однако у двух больных в дальнейшем, на поддерживающей терапии ЦФ, развился рецидив. При динамическом анализе лабораторных показателей отмечены снижение титров IgM РФ, незначительное уменьшение концентрации основных классов иммуноглобулинов, преимущественно IgM. При этом медиана концентрации иммуноглобулинов оставалась в пределах нормы. Динамика концентрации Ro- и La-антител отсутствовала. После первого курса РТМ низкий уровень С4 сохранялся, однако он нормализовался к концу наблюдения. Через 3 мес криоглобулины и моноклональная секреция иммуноглобулинов отсутствовали у 73 и 56% больных соответственно. Однако через 6 мес возник рецидив криоглобулинеми у 22% пациентов и моноклональной секреции иммуноглобулинов у 35% пациентов. К концу наблюдения 67% пациентов не имели криоглобулинемии и 62% – моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови. До начала терапии относительное количество В-лимфоцитов в периферической крови у больных БШ было снижено. В-лимфоциты в периферической крови не определялись в течение первых 3 мес после введения РТМ, появлялись к 6-му месяцу и восстанавливались через 12 мес после курса РТМ.

При ДМ/ПМ терапия РТМ позволила стабилизировать состояние (или добиться улучшения) 17 из 19 больных в течение первых 6 мес. Лечение РТМ сопровождалось стойким снижением уровня КФК сыворотки крови до нормальных значений сразу после первого курса. Одновременно происходило нарастание показателей ММТ. Снижение антител Jo-1 наблюдалось после проведения первого курса РТМ и, в целом, сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Показатели ФЖЕЛ достоверно увеличились уже в течение первых 6 мес от начала терапии,

Таблица 5 Динамика активности БШ и лабораторных признаков в ответ на терапию РТМ

Признак	До лечения (n=23)	Через 3 мес (n=20)*	Через 6 мес (n=19)	Через 12 мес (n=7)	Конец наблюдения (n=18)
ESSDAI	8 [7; 10]	3 [2; 4,5]	3 [2; 5]	2 [2; 5]	2 [1; 3]
РФ, МЕ/мл	143 [81; 701]	35 [16; 118]	70 [9; 177]	22 [11; 41]	22 [9; 91]
Анти-Ro, Ед/мл	200 [63; 200]	200 [41; 200]	200 [187; 200]	200	
Анти-La, Ед/мл	21 [7,2; 153]	16 [4,4; 181]	17,1 [4,3; 92]	40 [7,5; 100]	
С4, г/л (норма 0–4 г/л)	0,06 [0,03; 0,1]	0,06 [0,05; 0,11]	0,08 [0,04; 0,2]	0,12 [0,01; 0,02]	0,13 [0,02; 0,19]
Гамма-глобулин,%	15 [11; 19]	11,5 [9,7; 13,4]	11,8 [9,6; 15]	12,4[11,6; 16]	11,9 [10,8; 15]
IgG, МЕ/мл	145 [87; 213]	116 [74; 168]	121 [86; 146]	107 [86; 174]	112 [90; 134]
IgA, МЕ/мл	244 [130; 307]	163 [79; 241]	184 [73; 225]	164 [96; 212]	122 [96; 179]
IgM, МЕ/мл	280 [119; 504]	156 [50; 220]	231 [79; 273]	142 [65; 250]	135 [74; 165]
CD3, %	77,5 [69,4; 86,1]	82,5 [79,3; 89,5]	84,2 [78,5; 85,9]	85,8 [77,4; 88,9]	
CD8, %	41,9 [27,7; 46,7]	42,9 [30,8; 52,3]	43,1 [37,8; 50,3]	49,7 [48,3; 53,5]	
CD4, %	35,1 [26,5; 47,6]	37,7 [29,9; 55,4]	38,5 [27; 44,1]	34,4 [24,4; 38,8]	
CD19 ,%	4,7 [2,1; 13,6]	0 [0; 0,1]	1 [0; 3,3]	5,9 [1,7; 7]	
Криоглобулин, n (%)	20	5/18** (27,8)	8/16 (50)	3/6 (50)	5/15 (33,3)
Моноклональные иммуноглобулины, n (%)	17	7/16** (43,8)	11/14 (78,6)	3/6 (50)	5/13 (38,5)
Дефицит поликлональных иммуноглобулинов, n (%)	6/23 [26,1%]	10/20 (50)	7/19 (36,8)	3/7 (42,9)	6/18 (33,3)

Примечание. * – количество оцененных пациентов, ** – число больных, у которых обнаружены криоглобулины, моноклональные иммуноглобулины до начала лечения. Данные в таблице представлены в виде Me [25-й; 95-й перцентили] или n (%).

Таблица 6 Динамика активности и лабораторных признаков в ответ на терапию РТМ у больных ДМ/ПМ

Признак	До лечения (n=19)	Через 6 мес (n=12)	Через 12 мес (n=7)	Через 18 мес и более (n=6)
Доза ГК, мг	31,05±21,32	16,75±11,8*	10,5±6,28	7,08±2,457
ММТ, баллы	233,1±27,3	257,09±6,4*	259,4±1,51	59,83±9,51
КФК, Ед/л	964±1142,9	81,6±64,4*	101,14±40,88	81,4±26,4
Анти-Jo-1	117,8±92,1	11,53±17,34*	39,257±75,41	22,7±36,06
CD19, %	8,2±6,85	0,04±0,07*	0,44±0,48**	0,02±0,04
ФЖЕЛ, %	73,7±18,7	90,4±23,9*	91,33±19,4	99,65±21,1
ДСЛ, %	49,86±15,3	54,56±17,12	59,03±17,59	59,83±9,51

Примечание. *p<0,05 (при сравнении показателей до лечения и через 6 мес терапии РТМ);**p<0,05 (при сравнении показателей через 6 и 12 мес терапии РТМ).

значения ДСЛ также заметно увеличились (в среднем на 10%) и сохранялись в последующем на постоянном уровне. Назначение РТМ во всех случаях приводило к снижению количества CD19+ В-клеток в периферической крови до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось восстановление числа CD19+ В-клеток в кровяном русле. Положительный клинико-лабораторный эффект РТМ также позволил снизить поддерживающую дозу ГК практически у всех пациентов (табл. 6).

Нежелательные реакции и исходы. В целом нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 101 (44%) больных, при этом большинство из них (73 пациента) страдали СКВ и АНЦА-СВ (табл. 7). Летальные исходы имели место у 20 (8,7%) из 229 больных ИВРЗ.

Самыми частыми НР были инфекционные осложнения, в том числе тяжелые. За исключением больных СКВ, у которых инфузионные реакции (кожный зуд, раздражение глотки и уртикарные высыпания) возникали относительно часто, при других ИВРЗ их частота составила <10%. Выраженность инфузионных реакций снижалась при замедлении скорости введения РТМ и назначении антигистаминных препаратов.

При СКВ тяжелые инфузионные реакции развились у 6 (2,6%) больных и были успешно купированы во всех случаях. Гриппоподобный синдром наблюдался у 4 больных и проявлялся лихорадкой, болями в суставах и мышцах, которые возникали через несколько дней после второй инфузии. Геморрагические высыпания на коже кистей, единичные на туловище появились у одной пациентки с СКВ после второго курса РТМ. Симптомы купировались пульс-терапией ГК. На разных сроках наблюдения инфекционные осложнения наблюдались примерно у 1/3 больных СКВ. Курс терапии РТМ не был завершен в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, из них у 5 больных были сопутствующие инфекционные осложнения (у 4 – пневмония). Летальные исходы за 6 лет наблюдения зафиксированы в 7 случаях, 5 из которых произошли в течение 1 мес после курса РТМ, один – через 6 мес, одна больная переведена на гемодиализ (ГД) и скончалась спустя 10 мес в результате прогрессирования почечной недостаточности. Отметим, что у 5 погибших больных ведущим клиническим проявлением был ВН со стойким нарушением азотовыделительной функции почек.

При АНЦА-СВ наиболее частыми серьезными НР были инфекционные осложнения (40%), редко наблюдались сосудистые катастрофы (8%), тяжелая нейтропения (6%). Все серьезные инфекционные осложнения развились в течение 6 мес после первого курса РТМ, их связь с сопутствующим применением цитотоксических препаратов или снижением уровня IgG не установлена. Имели место 5 летальных исходов, которые произошли через 0,5–19 мес после курса РТМ. Три пациента с коротким интервалом между назначением РТМ и смертью (<2 мес) имели очень активное, неконтролируемое заболевание и получали РТМ в качестве «терапии отчаяния», в одном случае – в условиях реанимационного отделения. Наиболее высокая смертность зафиксирована у больных с гломерулонефритом (22%). В целом летальность у больных МПА (15%) была выше, чем при ГПА (8,6%).

НР наблюдались у 1/3 больных ССД, большинство из них имели легкую или среднюю тяжесть. Только в 5 (10%) случаях НР были расценены как тяжелые. Инфузионные реакции отмечены у трех больных, у двух из них они проявились колебаниями артериального давления (АД) в течение 3–4 ч после окончания инфузии. Инфекционные осложнения развились у 6 больных (пневмония – у 2, острый бронхит – у 1, обострение хронической мочевой инфекции – у 2, герпетическая инфекция – у 1) в первые 2–3 мес после курса РТМ. У одной пациентки с хроническим астмоидным бронхитом развилась тяжелая инфузионная реакция. У другой больной, с высокой легочной гипертензией, через 2 нед после инфузии РТМ (1 г) развилась пневмо-

Таблица 7 Осложнения, развившиеся у 229 больных, которым был применен РТМ, n (%)

Осложнения	СКВ (n=97)	АНЦА-СВ (n=50)	ССД (n=40)	БШ (n=23)	ДМ/ПМ (n=19)
Инфузионные реакции,	18 (18,6)	5 (10)	3 (7,5)	2 (8,7)	1 (5,2)
в том числе тяжелые	5 (5)	0	1 (2,5)	0	
Инфекции, в том числе:	29 (30)	20 (40)	6 (15)	6 (26)	5 (26,2)
тяжелые	5 (5)	6 (12)	1 (2,5)	4 (17,4)	3 (15,7)
легкие	24 (25)	14 (28)	5 (12,5)	2 (8,6)	2 (10,5)
Другие	18 (18,6)	12 (24)	3 (7,5)	2 (8,6)	1 (5,2)
Всего больных с НР	47 (48,5)	26 (52)	12 (30)	10 (43,5)	6 (31,6)
Число умерших за период наблюдения	7 (7,4)	5 (10)	5 (12,5)	1 (4,3)	2 (10,5)

ния. В одном случае через неделю после инфузии РТМ развился острый панкреатит с последующей трансформацией в хронический панкреатит. У двух больных с сочетанным поражением сердца (ишемическая болезнь сердца – ИБС и склеродермическая кардиомиопатия) отмечены усиление «кардиальных жалоб» и снижение интервала *S–T* на электрокардиограмме (ЭКГ) через 7 и 10 дней после инфузии, которые были расценены как проявления нестабильной стенокардии. По нашему мнению, это могло быть связано с премедикацией ГК, а не с инфузий РТМ. В одном из этих случаев у мужчины 49 лет лечение РТМ было успешно продолжено через 6 мес после проведенного стентирования. После трех ежегодных курсов РТМ (по 1 г) был достигнут «полный ответ» на лечение. Во втором случае, у женщины 50 лет с длительно текущей артериальной гипертензией, состояние было стабилизировано симптоматической терапией. За время наблюдения летальный исход имел место у 5 больных. Как уже отмечалось, два больных погибли через 2 и 4 нед соответственно после введения РТМ (2 г) в связи с прогрессированием болезни. Этим пациентам РТМ назначался в качестве «терапии отчаяния». В первом случае имелась терминальная стадия ИПЛ («сотовое легкое») с тяжелой дыхательной недостаточностью, во втором случае больной погиб от прогрессирования почечной недостаточности на фоне острой «склеродермической почки». Еще две больных умерли от дыхательной недостаточности на фоне прогрессирования ИПЛ, в одном случае осложненной вторичной легочной гипертензией. Одна больная с большой давностью болезни умерла от полиорганной недостаточности через 4 года после единственной инфузии РТМ (1 г).

При БШ инфекционные осложнения отмечены у 6 больных (пневмония – у 4, бронхит – у 1, ОРЗ – у 1). В двух случаях на 3–4-й день после первой инфузии РТМ развилось обострение криоглобулинемической пурпуры. Цитопении и инфекционные осложнения обычно наблюдались у больных, получавших РТМ в комбинации с ЦФ. Имел место один летальный исход (через 1,5 мес после курса РТМ) у больной с 30-летней длительностью БШ, осложненного диффузным мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом. Терапия РТМ в суммарной дозе 2,5 г, ЦФ 2,6 г и метипредом 20 г внутривенно капельно была неэффективной. Больная погибла от осложнений, связанных как с самим заболеванием, так и с лечением (анасарка, панцитопения, двусторонняя пневмония, псевдомембранозный колит, глюкокортикоидный сахарный диабет).

В группе больных ДМ/ПМ погибли две пациентки спустя 2 и 3 мес после первого курса РТМ от инфекционных осложнений. Первая пациентка, с длительностью заболевания 3 мес, погибла предположительно от урогенного сепсиса, вызванного *Proteus mirabilis*, вторая – от двусторонней полисегментарной пневмонии. Необходимо подчеркнуть, что обе пациентки исходно имели плохой прогноз в связи с тяжелым поражением легких и высоким риском инфекционных осложнений. Одна из них в течение 3 нед находилась на ИВЛ по поводу острой дыхательной недостаточности, обусловленной наличием полисегментарной пневмонии на фоне фиброзирующего альвеолита и слабости дыхательной мускулатуры.

Обсуждение

Несмотря на то что ИВРЗ существенно различаются по спектру и тяжести клинических проявлений и лабораторных нарушений, они имеют общие патогенетические механизмы, в частности связанные с патологической активацией аутореактивных В-клеток [1–3]. При всех заболеваниях наблюдается развитие тяжелых, прогностически неблагоприятных вариантов течения, резистентных к стандартной глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии, что диктует необходимость разработки новых патогенетически обоснованных методов лечения. Анализ результатов применения РТМ в условиях, приближенных к реальной клинической практике, был предпринят нами для оценки клинической эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии РТМ при ИВРЗ. Работа не являлась клиническим испытанием, не была структурирована по определенному протоколу, не имела контрольной группы. В нее были включены больные с различными ИВРЗ, у которых применялись не всегда унифицированные схемы лечения РТМ. Всех пациентов объединяли высокая активность иммунопатологического процесса, тяжелые органные проявления, резистентность к стандартной терапии и неблагоприятный жизненный прогноз. Такие больные, как правило, не могут быть включены в клинические испытания по тяжести и несоответствию критериям включения, а имеют преимущественно критерии исключения (недостаточность функций жизненно важных органов, коморбидность, высокий риск осложнений, вынужденная полипрагмазия и др.). В то же время, учитывая высокий риск развития НР на фоне терапии ГК (особенно при назначении в высоких дозах), при неэффективности (непереносимости) или достижении опасно высокой кумулятивной дозы ИСП, у больных ИВРЗ не остается альтернатив для подавления активности патологического процесса. В ситуации, когда терапевтические возможности исчерпаны, врач вынужден взвешивать соотношение польза/риск препаратов, которые еще не лицензированы (off-label) для лечения соответствующих заболеваний и применяются в ряде случаев как «терапия отчаяния».

Несмотря на тяжесть органной патологии, связанной с неконтролируемым иммуновоспалительным процессом, число больных, ответивших на введение РТМ, в целом превысило 80%. При этом «полный ответ» достигнут у 50,6% больных, «частичный» – у 35% больных, эффект терапии отсутствовал только у 10% пациентов. Существенные различия в эффективности между разными нозологическими формами заболеваний отсутствовали. Безусловно, сравнение эффективности терапии РТМ при различных ИВРЗ является условным. Однако, поскольку в исследовании использовались общепринятые показатели, применяемые для оценки эффективности лекарственной терапии при конкретных заболеваниях, полученные данные подтверждают общий вывод о высокой эффективности РТМ при ИВРЗ. Сходные данные получены в других исследованиях. Например, по материалам регистра GRAID (**G**erman **R**egistry of **A**uto**I**mmune **D**iseases), среди больных с рефрактерными аутоиммунными заболеваниями (n=370) «полный ответ» имел место у 42% пациентов, «частичный ответ» – у 45% пациентов, а отсутствие эффекта отмечено только у 13% пациентов [17]. По данным регистра BIOGEAS, «полный» и «частичный ответ» был достигнут у 77% больных с различными ревматическими и неревматическими аутоиммунными болезнями [19]. По нашим данным, при АНЦА-СВ через год после начала терапии РТМ частота ремиссий составила 92%, а у 8% больных наблюдалось снижение активности заболевания. У больных

СКВ в 82% случаев достигнут «полный или частичный ответ» на терапию. В систематическом обзоре, касающемся применения РТМ при СКВ, отмечается, что у 90% больных наблюдалось значительное улучшение как минимум одного органного поражения [64]. По данным метаанализа РПКИ и открытых исследований (n=1231), лечение РТМ приводит к снижению активности заболевания, выраженности артрита, тромбоцитопении, кожных и нейропсихических проявлений СКВ, позволяет снизить дозу ГК, приводит к нормализации концентрации компонентов комплемента, снижению концентрации антител к ДНК [28]. При БШ лечение РТМ ассоциировалось со снижением индекса активности (ESSDAI) и положительной динамикой проявления криоглобулинемического васкулита, что совпадает с данными других авторов [21, 41, 65, 66]. Таким образом, полученные нами данные дополняют и расширяют материалы международных регистров и открытых исследований, касающихся эффективности РТМ при ИВРЗ, и могут служить дополнительным доводом в пользу целесообразности терапии РТМ у больных с тяжелыми, рефрактерными формами этих болезней.

Сроки развития позитивного ответа при ИВРЗ различались. Так, у больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом, АНЦА-СВ и СКВ эффект развивался быстро, в первые недели и месяцы. Важно, что при АНЦА-СВ отмечно не только быстрое подавление воспалительной активности, но и устойчивая нормализация сывороточного уровня АНЦА, который ассоциируется с активностью СВ. Сходная положительная динамика аутоантител наблюдалась и при СКВ. Статистически достоверное снижение концентрации антител к дсДНК и увеличение конецентрации С3- и С4-компонентов комплемента было отмечено уже через месяц от начала терапии РТМ, сохранялось в течение всего периода наблюдения (до 3,5 года). Сходные данные получены и в других исследованиях [67, 68]. Обращает на себя внимание нормализация уровня антител Jo-1 при ДМ/ПМ. Эти факты можно рассматривать как подтверждение действия РТМ на аутоиммунный компонент патологического процесса при ИВРЗ. В то же время следует подчеркнуть, что во многих случаях эффективность РТМ не коррелирует со снижением уровня аутоантител [69–71] и его эффективность, вероятно, определяется влиянием препарата на другие компоненты иммунопатогенеза ИВРЗ [72, 73]. Действительно, у больных БШ и ССД, несмотря на хороший клинический эффект, не происходило нормализации уровней специфических для этих болезней аутоантител. Отсутствие динамики аутоантител при ССД и БШ, по-видимому, можно объяснить неполным удалением В-лимфоцитов из центральных лимфоидных органов и синтезом этих антител длительно живущими плазматическими клетками памяти в костном мозге, которые не экспрессируют CD20 [3].

При ССД проведен анализ влияния РТМ на легочную функцию в зависимости от давности болезни. Было показано, что у больных с давностью болезни до 5 лет, исходно имеющих незначительные нарушения легочной функции (значения ФЖЕЛ, близкие к нижней границе нормы), прирост ФЖЕЛ после лечения был клинически значимым (⩾10%). У лиц, болеющих более 5 лет, ФЖЕЛ до лечения РТМ была снижена в большей степени, а увеличение показателя на фоне лечения составило только 4%. Таким образом, больные с более выраженными фиброзными изменениями отвечали на лечение РТМ в меньшей степени. Очевидно, что при преобладании фиброзирующих процессов в паренхиме легких непосредственный эффект РТМ весьма скромный. По-видимому, при ССД целесообразно назначение РТМ, в первую очередь на ранней стадии болезни, когда преобладает воспалительный компонент ИПЛ. Создается впечатление, что РТМ при ИВРЗ может быть использован не только при неэффективности проводимой терапии у пациентов с большой длительностью болезни, но и в дебюте заболевания при наличии высокой активности и факторов риска неблагоприятного прогноза. Сходные данные об эффективности терапии РТМ в отношении кожного фиброза и функции легких при раннем ССД получены другими авторами [34–38].

Необходимо учитывать, что большинство больных наряду с РТМ получали терапию ГК и/или цитотоксическими препаратами, влияние которых на иммунопатологические процессы при ИВРЗ не вызывает сомнения. Учитывая это, дифференцировать влияние каждого из препаратов на активность заболевания затруднительно. Тем не менее установленным фактом можно считать возможность снижения суточной дозы ГК. Сходные данные получены другими авторами [16, 27, 74]. Например, по данным M. Gottenberg и соавт. [16], на фоне терапии РТМ наблюдалось достоверное снижение средней суточной дозы ГК с 27 до 8 мг/сут (p=0,01) через 10 мес после курса терапии. Следует особо подчеркнуть, что в нашем исследовании эффективность терапии тщательно контролировалась путем подбора оптимальной дозы ГК, ИСП и повторных курсов РТМ, что соответствует современной концепции ведения пациентов «Лечение до достижения цели» (Treat to target), по крайней мере при СКВ [75]. Действительно, динамическое проспективное наблюдение за больными, получавшими РТМ, показало, что эффективность терапии нарастала при проведении повторных курсов, которые назначали при появлении признаков активности или в качестве поддерживающих. Существенно, что положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в низких дозах (суммарно 1000 или 500 мг). Так, при проведении повторных курсов РТМ у больных СКВ полный ответ на терапию наблюдался чаще, чем у больных, которым был проведен один курс РТМ. При ССД также более явный эффект в отношении функции легких был отмечен в конце 2-го года, по сравнению с эффектом в конце 1-го года наблюдения, в том числе в отношении ДСЛ. Следует отметить, что достоверного повышения ДСЛ при ССД не удавалось добиться в клинических испытаниях ЦФ в сочетании с ГК [76, 77]. Параллельно улучшению легочной функции снижались выраженность поражения кожи и общая активность болезни. Применительно к ССД такое медленное нарастание эффекта может свидетельствовать об антифиброзном эффекте РТМ. При АНЦА-СВ частота рецидивов также достоверно снижалась при использовании повторных курсов (p=0,002). Это позволяет предположить, что поддерживающая терапия РТМ у пациентов, которые ответили на индукционное лечение, может быть рациональным терапевтическим подходом, позволяющим увеличить частоту и длительность ремиссии.

Анализ НР продемонстрировал удовлетворительную переносимость РТМ. Так, общая частота инфузионных реакций в среднем составила 12,7%, при этом тяжелые реакции имели место только у 2,6% пациентов. Общая частота

тяжелых инфекционных осложнений (8,2%) и число летальных исходов (8,7%), были несколько выше, чем в регистре GRAID, в котором было зафиксировано 3,7% серьезных инфекций и 3% смертей на 370 больных [17]. Однако согласно материалам регистра GRAID 11 летальных исходов наступили в среднем через 12 мес после первого курса РТМ, в то время как большая часть пациентов наблюдалась в среднем в течение 6 мес. Это не исключает возможность нарастания частоты тяжелых НР и летальности при более длительных сроках наблюдения. По данным другого регистра, включившего 4320 больных с разными аутоиммунными заболеваниями, было зарегистрировано 2,4% летальных исходов. При этом в подгруппе больных, получавших, наряду с РТМ, ГК и ИСП, летальность составила 10,4%, а основной ее причиной (в 43,6% случаев) были тяжелые инфекции [78]. По мнению многих исследователей, терапия ГК и ИСП и коморбидные состояния играют основную негативную роль в развитии инфекционных осложнений у больных ИВРЗ, получающих РТМ. Многие из включенных в наше исследование пациентов изначально имели высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный активным плохо контролируемым иммуновоспалительным процессом, дефектами иммунной системы на фоне применения ГК и ИСП и/или органной недостаточности. Поэтому высокий риск инфекционных осложнений и летальности был прогнозируем независимо от применения РТМ.

Наши данные совпадают с материалами других исследований о более высокой частоте НР при СКВ и АНЦА-СВ, чем при других ИВРЗ, включая РА. В то же время в нашей группе пациентов с СКВ частота тяжелых инфекций составила 5% и была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ – EXPLORER (9,5%) [24] и LUNAR (16,4%) [79]. При АНЦА-СВ тяжелые инфекции отмечены у 12% пациентов, в то время как в клиническом испытании РТМ при АНЦА-СВ (RITUXIVAS) серьезные инфекции имели место чаще – у 18% пациентов [30]. Важно, что частота НР, включая инфекционные, не увеличивалась при повторных курсах РТМ. Данные международных регистров и материалы многочисленных открытых исследований также подтверждают безопасность применения РТМ у больных с ИВРЗ [17, 21, 22, 28, 38, 42].

Таким образом, применение РТМ у больных ИВРЗ, рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания, позволило добиться полного или частичного ответа на терапию у большинства больных. Назначение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. Частота НР и летальность были сопоставимы с данными регистров пациентов, получающих РТМ, в других странах. Учитывая тяжесть и плохой прогноз больных, которые получали лечение РТМ, применение потенциально эффективного препарата представляется этически оправданным. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения схем назначения РТМ (периодичности, длительности), оптимизации безопасности и поиска путей предотвращения НР. Целесообразно создание регистра больных с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, для более полного понимания его места в комплексном лечении тяжелой аутоиммунной патологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dorner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):247. DOI: 10.1186/ar2780. Epub 2009 Oct 14.
2. Wahren-Herlenus M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
3. Hampe CS. B cell in autoimmune diseases. *Scientifica.* 2012;2012:ID 215308.
4. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):311–21. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321.
5. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):432–8. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1256.
6. Bluml S, McKeever K, Ettinger R, et al. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 1):S4. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar3906.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on ritursimab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 343 p.]
8. Engel P, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):127–56. DOI: http://dx.doi.org/10.1124/pr.109.002006.
9. Pateinakis P, Pyrpasopoulou A. CD20+B cell depletion in systemic autoimmune diseases: common mechanism of inhibition or disease-specific effect on humoral immunity? *Biomed Res Int.* 2014;2014:973609. DOI: 10.1155/2014/973609. Epub 2014 Mar 27.
10. Coca A, Sanz I. Updates on B-cell immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):451–6.
11. Bosello S, de Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):624–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.013.
12. Abdulahad WH, Kroese FG, Vissink A, Bootsma H. Immune regulation and B-cell depletion therapy in patients with primary SjЋgren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(1–2):103–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.009.
13. Aggarwal R, Oddis C. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):635–41. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328358ac72.

14. Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):143–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002.
15. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):634–43. DOI: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
16. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029694/. Epub 2004 Nov 18.
17. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R75. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar3337.
18. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):222–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq368.
19. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):468–76. Epub 2010 Aug 30.
20. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcome and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus.* 2013;22(11):1142–9. DOI: 10.1177/0961203313503912.
21. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1787–95. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/acr.20318.
22. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of Rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German Registry (GRAID). *J Rheumatology.* 2012;39(11):2153–6. DOI: 10.3899/jrheum.120482.
23. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24341.
24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; for LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215–26. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.34359.
25. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2458–66. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.27541.
26. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3586–92. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq256.
27. Nebro FA, Fuente JM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–76. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446627.
28. Cobo-Ibannez T, Loza-Santamaria E, Rego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;pii:S0049-0172(14)00050-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002.
29. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2156–68. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24637.
30. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169.
31. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909905.
32. Specks U, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:65.
33. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al.; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):542–57. DOI: Dpi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.010.
34. Daoussis D, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos H. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:214013. DOI: 10.1155/2011/214013. Epub 2011 Aug 3.
35. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):271–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep093.
36. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 (2 Suppl 71):S17–S22. Epub 2012 May 29.
37. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52–7. DOI: http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120778.
38. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
39. Pijpe J, Meijer J, Bootsma H, et al. Clinical and histological evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3251–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24903.
40. Meijer J, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.27314.
41. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293.
42. Carrubi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R172. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar4359.
43. Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab. an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(7):338–44. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181bb8e70.
44. Mahler EA, Blom B, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(12):2206–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker088.
45. Marie I, Dominique S, Janvresse A, et al. Rituximab therapy for refractory interstinal lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med.* 2012;106(4):581–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.
46. Munoz-Beamud F, Isenberg DA. Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies.

Clin Exp Rheumatol. 2013;31(6):896–903. Epub 2013 Sep 18.
47. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):314–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.37754.
48. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1630–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keu024.
49. Furst DE, Fleischman R, Kalden J, et al. Documentation of off-label use of biologics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:ii35–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-consensusapp.
50. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
51. Luqmani R, Bacon P, Moots R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671–8.
52. Hellmich B, Flossman O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):605–17. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711. Epub 2006 Dec 14.
53. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–91.
54. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24 (6 Suppl 43):S-99–104.
55. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 3:iii61–4.
56. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.6.592.
57. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25(1):84–8.
58. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Amer J Respir Crit. Care Med*. 1995;152(3):1107–36. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792.
59. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110619.
60. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung diseaseand antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):100–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100015.
61. Miller FW, Rider LG, Chung YL; International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(11):1262–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1262.
62. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.23902.
63. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosingalveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2106012.
64. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):159–69. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12016-010-8205-3.
65. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) is sensitive to show efficacy of rituximab treatment in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):472–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203736.
66. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized, controlled, trial of rituximab for treatment of severe cryoglobulemicvasculitis. *Arthritis Rheum*. 2011; 64(3):843–53. DOI: 10.1002/art.34331.
67. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1263–72. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22505.
68. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effect of rituximab-based depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. *Lupus*. 2013;22(9):932–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/0961203313497115.
69. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical and trial experience with Rituximab and ocrelizumab and implication for study design. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/ar3910. Epub 2013 Feb 11.
70. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcome of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2441–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.38044.
71. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele DA, et al. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208–15. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker526.
72. Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorate autoimmune disease through ablation of IL-6 producing B cells. *J Exp Med*. 2012;209(5):1001–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1084/jem.20111675.
73. Luu VP, Vazquaz I, Zlotnik A. B cell participate in tolerance autoimmunity through cytokine production. *Autoimmunity*. 2014;47(1):1–12. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2013.856006. Epub 2013 Nov 18.
74. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2007;17(3):191–7. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0565-z. Epub 2007 Jun 20.
75. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
76. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trail of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962–70. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22204.
77. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med*. 2006;354(25):2655–66. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055120.
78. Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2013;46(8):487–96. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2013.838563.
79. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709–16. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/0961203310395802.