

Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких

Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М.

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: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova; tvbek@rambler.ru

Поступила 03.10.16

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), характеризуются тяжелым полиорганным поражением с неблагоприятным прогнозом. Успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ стандартной терапии циклофосфаном (ЦФ) и инновационной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) не дает оснований прекращать дальнейшие поиски эффективной и безопасной терапии, поскольку около 10–15% больных АНЦА-СВ рефрактерны к стандартной терапии ЦФ, примерно у 40% после лечения ЦФ развиваются рецидивы, а гранулематозное воспаление в респираторных органах при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) может быть резистентно к терапии РТМ, особенно после однократного курса. Накапливаются аргументы в пользу потенциального усиления эффективности анти-В-клеточной терапии за счет присоединения белимумаба (БЛМ).

Представлено клиническое наблюдение эффективного применения последовательной комбинированной анти-В-клеточной терапии БЛМ и РТМ для индукции ремиссии у больной ГПА с тяжелым гранулематозным поражением легких, рефрактерным к предшествующей терапии ЦФ (суммарно 6,2 г) и однократному курсу РТМ (суммарно 2,6 г). БЛМ был назначен через 12 мес после введения РТМ в связи с отсутствием положительной динамики поражения легких. Через 12 мес после начала лечения БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 нед, затем 800 мг в месяц) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) отмечено существенное уменьшение очагов в паренхиме легких и лечение было продолжено еще в течение 6 мес, после чего отменено в связи с появлением язвенного стоматита. После его купирования был вновь назначен РТМ редуцированными курсами по 500 мг каждые 6 мес, при МСКТ легких отмечено дальнейшее улучшение и достигнута ремиссия. БЛМ может быть эффективен для лечения больных ГПА, рефрактерных к ЦФ и имеющих недостаточный ответ на терапию РТМ. Комбинированная анти-В-клеточная терапия, направленная на деpleцию CD20+ В-клеток и блокирование BAFF, может стать перспективным направлением лечения больных АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гранулематоз с полиангиитом; анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб; белимумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Волков МЮ, Никонорова НО, Новоселова ТМ. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):104–109.

EXPERIENCE WITH EFFECTIVE COMBINED ANTI-B-CELL THERAPY WITH RITUXIMAB AND BELIMUMAB FOR REFRACTORY GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S) WITH SEVERE LUNG DAMAGE

Beketova T.V., Volkov M.Yu., Nikonorova N.O., Novoselova T.M.

Systemic vasculitis (SV) associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is characterized by severe multiple organ lesions with a poor prognosis. The successful introduction of standard therapy with cyclophosphamide (CP) and innovative anti-B-cell therapy with rituximab (RTM) for the treatment of ANCA SV gives no grounds to stop further searching for effective and safe therapy since about 10–15% of patients with ANCA SV are refractory to standard therapy with CP; after the latter, approximately 40% of patients develop recurrences, and granulomatous inflammation in the respiratory organs in granulomatosis with polyangiitis (GPA) can be resistant to RTM treatment, especially following its single cycle. There is increasing evidence that the efficiency of anti-B-cell therapy can be enhanced by adding belimumab (BLM). The paper describes a clinical case of effective sequential combined anti-B-cell therapy with BLM and RTM for remission induction in a female patient who has GPA with severe granulomatous lung injury refractory to previous therapy with CP (a total dose of 6.2 g) and a single cycle of therapy with RTM (a total dose of 2.6 g). BLM was used 12 months after RTM administration because there were no positive changes in lung injury. At 12 months after initiations of treatment with BLM (800 mg twice at a weekly interval, then 800 mg monthly), there was a substantial reduction in the lung parenchymal foci, as evidenced by multislice spiral computed tomography (MSCT); and the treatment was continued for another 6 months, thereafter discontinued due to the occurrence of ulcerative stomatitis. After its relief, RTM was again given at reduced dose cycles of 500 mg every 6 months; lung MSCT showed further improvement and remission achieved.

BLM may be effective in treating the GPA patients who are refractory to CP and have an insufficient response to RMT treatment. Combined anti-B-cell therapy aimed at depleting CD20+ B-cells and at blocking BAFF may be a promising area for the treatment of patients with ANCA SV.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; granulomatosis with polyangiitis; anti-B-cell therapy; rituximab; belimumab.

For reference: Beketova TV, Volkov MYu, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):104–109 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-104-109>

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) и близкие к нему заболевания микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа–Стросс (ЭГПА), объединенные в одну группу системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к редким аутоиммунным заболеваниям и характеризуются тяжелым полиорганным поражением с неблагоприятным прогнозом [1–3]. Успешное внедрение для лечения АНЦА-СВ стандартной терапии циклофосфаном (ЦФ) и новой лечебной стратегии с использованием ритуксимаба (РТМ), химерных моноклональных антител к CD20+ антигену В-лимфоцитов [4, 5], не дает оснований прекращать дальнейшие поиски эффективной и безопасной терапии, поскольку около 10–15% больных АНЦА-СВ рефрактерны к стандартной терапии ЦФ [6, 7], примерно у 40% после лечения ЦФ развиваются рецидивы [8, 9], а некоторые проявления, в первую очередь некротизирующее гранулематозное воспаление респираторных органов при ГПА, могут быть резистентны к терапии РТМ, особенно после однократного курса [10–12].

Вместе с тем несомненная эффективность РТМ для индукционной и поддерживающей терапии ГПА, доказанная в рандомизированных клинических исследованиях [13–15], подтверждает ключевое значение в лечении ГПА подавления функции В-лимфоцитов, одним из перспективных путей которого является ингибирование факторов, обеспечивающих выживание В-лимфоцитов, прежде всего BAFF (B-cell activation factor, фактор активации В-клеток), который также называют BlyS (B-lymphocyte stimulator, стимулятор В-лимфоцитов).

Белимумаб (БЛМ), успешно применяемый при системной красной волчанке (СКВ) [16, 17], представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), которые предотвращают взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, в том числе синтеза аутоантител [17, 18]. У больных СКВ на фоне лечения БЛМ наблюдается нормализация уровней аутоантител, снижение общего числа В-клеток и их отдельных субпопуляций (наивных, активированных В-клеток и плазматических), в то время как уровни В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и Т-клеток не изменяются [19].

В последние годы в качестве перспективного направления анти-В-клеточной терапии рассматривается комбинированное применение РТМ и антагонистов BAFF (БЛМ, блисибимод) или BAFF/APRIL (атацицепт), что может обеспечить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и глубоко блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [20–24]. Как известно, механизмы действия РТМ и БЛМ направлены на подавление различных субпопуляций В-клеток. В то время как РТМ активен в отношении наивных В-клеток и В-клеток памяти, БЛМ воздействует на транзиторные, наивные В-клетки, плазматические клетки и В-клетки маргинальной зоны [25].

Представляем клиническое наблюдение эффективности БЛМ в отношении индукции ремиссии у больной ГПА с тяжелым поражением легких, рефрактерным к терапии ЦФ и однократному курсу РТМ.

Пациентка 56 лет с января 2012 г. отметила появление лихорадки, артралгий, сухого кашля, двустороннего снижения слуха. Диагностированы острый катаральный отит,

нейросенсорная тугоухость, позже присоединился двусторонний парез лицевого нерва. При обследовании: уровень С-реактивного белка (СРБ) — 48 мг/дл, СОЭ — 24 мм/ч, тромбоцитоз — $691 \cdot 10^9/\text{л}$, изолированная протеинурия 0,14 г/сут. При рентгенографии органов грудной клетки наблюдались двусторонние округлые очаги с распадом, при бронхоскопии — эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки подскладочного отдела гортани и трахеи со стенозом 3-й степени. При помощи реакции непрямой иммунофлюоресценции выявлены АНЦА с цитоплазматическим типом свечения. Диагностирован ГПА. В апреле 2012 г. назначена индукционная терапия, включавшая внутривенные пульсовые введения ЦФ 0,6 г дважды и метилпреднизолона (МП) по 500 мг дважды, преднизолон (ПРЕД) внутрь 40 мг/сут. Через месяц после начала лечения протеинурия отсутствовала, СОЭ — 13 мм/ч, отмечена положительная рентгенологическая динамика с уменьшением количества и размеров очагов в паренхиме легких, продолжены ежемесячные внутривенные пульсовые введения ЦФ по 1 г.

В ноябре 2012 г. кумулятивная доза ЦФ составила 6,2 г, доза ПРЕД была снижена до 15 мг/сут, после чего он был заменен на МП по 12 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование ГПА с усилением проявлений невралгии лицевого нерва, картиной хронического двустороннего среднего отита. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (см. рисунок, а) были выявлены свежие очаги с деструкцией в правом легком. СОЭ 45 мм/ч, СРБ 13 мг/дл, АНЦА не обнаружены. Исключен туберкулез, микозы. В связи с рефрактерным течением ГПА с тяжелым поражением легких к лечению присоединена биологическая анти-В-клеточная терапия РТМ суммарно 2,6 г с достижением полной деплеции CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%).

В течение последующих 6 мес, несмотря на улучшение самочувствия и отсутствие лабораторных признаков воспалительной активности (уровень СРБ — 2 мг/дл), не наблюдалось положительной динамики в легких при МСКТ (см. рисунок, б). Начато лечение микофенолата мофетилом, который вскоре был отменен в связи с непереносимостью (тошнота). Назначен азатиоприн 100 мг/сут.

В октябре 2013 г., спустя год после первого курса РТМ, сохранялась полная деплеция CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%), не выявлялись АНЦА, но по данным МСКТ легких по-прежнему отсутствовала существенная положительная динамика (см. рисунок, в). В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой комиссией по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами принято решение о присоединении БЛМ по 10 мг/кг (два раза по 800 мг в неделю, затем ежемесячно 800 мг). Наблюдалась удовлетворительная переносимость лечения БЛМ, доза МП постепенно уменьшена до 2 мг/сут.

В ходе последующего наблюдения при МСКТ органов грудной клетки отмечено значительное уменьшение числа и размеров очагов в паренхиме легких на фоне стойкой полной деплеции CD19CD20+ В-лимфоцитов (0%), которые отсутствовали в циркуляции в течение года, а затем определялись в небольших количествах (0,1–0,2%). Так как через 12 мес после начала терапии БЛМ очаги в легких полностью не разрешились (см. рисунок, г), лечение БЛМ было продолжено. В апреле 2015 г., после 18 мес лечения, БЛМ был отменен в связи с присоединением язвенного стоматита, который купировали введением внутривенно МП 500 мг и увеличением дозы МП внутрь до 8 мг/сут.

Поскольку, несмотря на хорошее общее самочувствие и отрицательные показатели СРБ и АНЦА, полная рентгенологическая ремиссия не была достигнута, был вновь назначен РТМ редуцированными курсами по 500 мг каждые 6 мес (проведено два таких курса), что привело к регрессу очаговых изменений в легких по данным МСКТ (см. рисунок, д).

Обсуждение

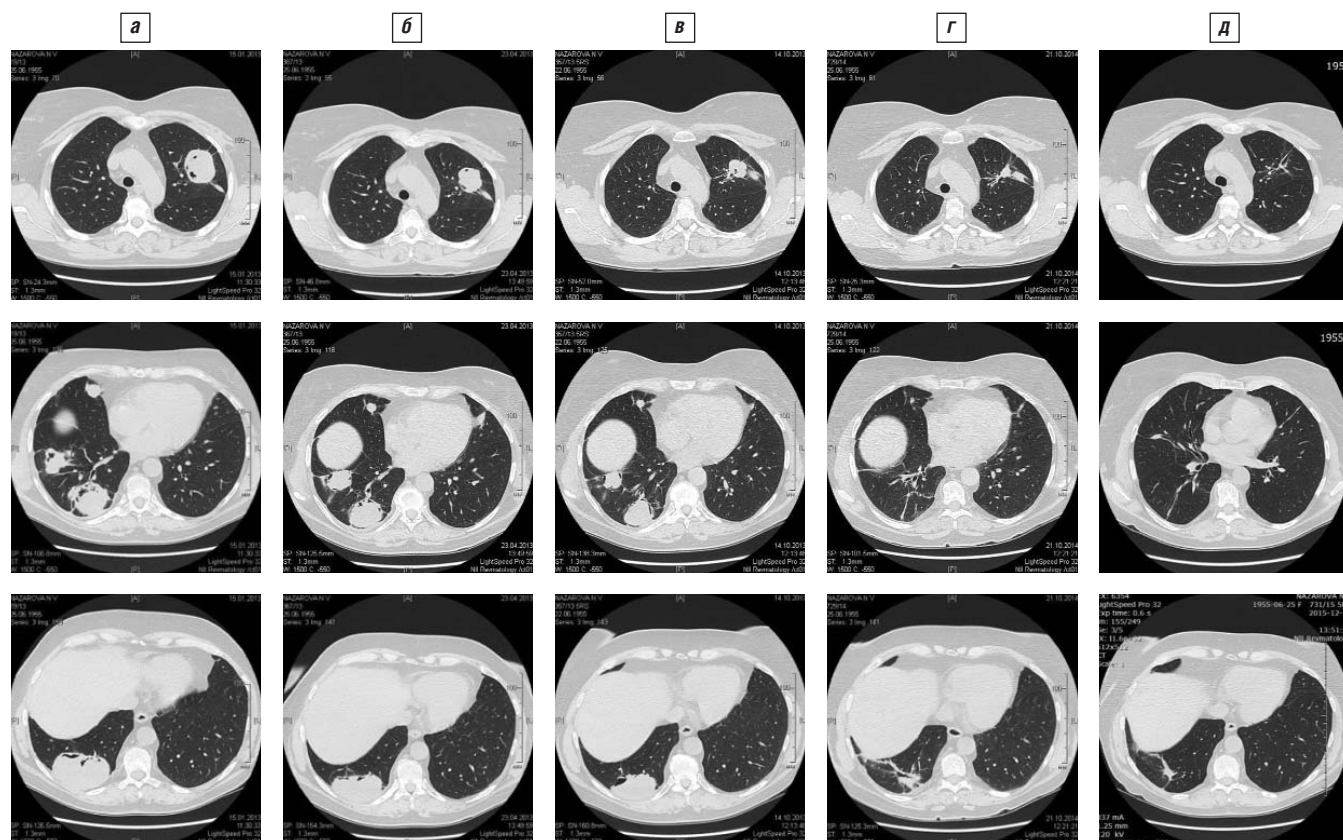
Представленное клиническое наблюдение свидетельствует об эффективности комбинированной анти-В-клеточной терапии с последовательным введением РТМ в дозе 2,6 г, БЛМ (суммарно 15,2 г) и редуцированными курсами РТМ (дважды по 0,5 г) при ГПА с тяжелым гранулематозным поражением легких, рефрактерным к предшествующей терапии ЦФ (суммарно 6,2 г) и однократному курсу РТМ (суммарно 2,6 г). Прекращение лечения БЛМ было связано с развитием язвенного стоматита, который успешно купирован кратковременной эскалацией дозы глюкокортикоидов (ГК). Последующее возобновление лечения РТМ в меньшей дозировке (два курса по 0,5 г) сопровождалось дальнейшим существенным улучшением, определяемым при данных МСКТ легких, с достижением полной ремиссии.

Известно, что гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей и легких у больных ГПА медленнее реагирует на лечение РТМ, чем проявления васкулита (гломерулонефрит, поражение кожи, множественный мононеврит) [9–11], что отмечалось и в представленном нами наблюдении. Своеобразная гранулематозная полиморфноклеточная воспалительная реакция у больных ГПА характеризуется присутствием фокусов аутоантиген-специфичных

CD20+ В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать АНЦА. Наличие ростковых центров дает основания рассматривать гранулему при ГПА как третичную лимфоидную структуру [26, 27]. Так, при исследовании биоптата слизистой оболочки носа выявлено присутствие в очагах инфильтрации активированных В-лимфоцитов и клеток, экспрессирующих протеиназу 3 (антиген, к которому специфичны АНЦА), BAFF и APRIL (факторы выживания В-лимфоцитов) [28]. Аутореактивные В-клетки, присутствующие в очагах гранулематозного воспаления, могут выступать в качестве антиген-презентирующих клеток и способствовать активации Т-лимфоцитов непосредственно или при участии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли α .

Этими особенностями могут объясняться повышенная склонность ГПА к рецидивам и возможность прогрессирования легочных некротизирующих гранул при отрицательных результатах исследования АНЦА в сыворотке крови. Описан случай обострения ГПА после ремиссии, индуцированной РТМ, на фоне стойкой деплеции В-клеток в циркуляции, при котором морфологическое исследование выявило присутствие CD20+ В-клеток в легочной ткани [3]. В представленном нами наблюдении также наблюдались эскалация активности ГПА в отсутствие гиперпродукции АНЦА на фоне лечения ЦФ и стойкая персистенция гранулематозного воспаления в легких после присоединения РТМ в условиях полной деплеции CD19CD20+ В-клеток в циркуляции.

РТМ может связываться с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и В-лимфоцитами лимфа-



Динамика изменений в легких по данным МСКТ на фоне терапии БЛМ и РТМ у больной ГПА. а – перед назначением РТМ; б – через 6 мес после первого курса РТМ 2,6 г; в – через 12 мес после первого курса РТМ 2,6 г, перед назначением БЛМ; г – через 12 мес после начала лечения БЛМ по 10 мг/кг в месяц; д – через 6 мес после второго курса РТМ (0,5 г однократно)

тических узлов, он также способен оказывать влияние на В-лимфоциты в очагах хронического гранулематозного воспаления при ГПА, однако это воздействие в отдельных случаях может быть недостаточным. Эффективность РТМ непосредственно связана с глубиной и продолжительностью деплеции, скоростью восстановления В-клеток памяти и репопуляции плазматических клеток [29–34].

BAFF играет основную роль в регуляции функции В-клеток, включая дифференциацию, пролиферацию и продукцию иммуноглобулинов. Биологически активная форма BAFF представляет собой растворимый белок, способный связываться с рецепторами факторов некроза опухоли, активировать сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что в свою очередь индуцирует экспрессию генов, обуславливающих выживание В-лимфоцитов [35]. Известно, что одним из источников BAFF/BLyS являются нейтрофилы [36], в частности, при АНЦА-опосредованной активации нейтрофилов на клеточной поверхности наблюдается значительное повышение экспрессии BAFF [37].

Персистенция повышенного уровня BAFF благоприятствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может способствовать развитию рецидива ГПА [38–41]. Интересно, что высокие дозы ГК обеспечивают нормализацию сывороточного уровня BAFF [42].

По данным различных исследований, при активном ГПА и МПА в сыворотке крови больных определяется повышенный уровень BLyS/BAFF в сравнении с пациентами с ремиссией заболевания или здоровым контролем [43–46], различия у пациентов с локальной и генерализованной формами ГПА отсутствуют [47]. Интересно, что еще в одном исследовании, где изучался уровень BAFF у пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА, повышенная экспрессия BAFF наблюдалась только при ГПА [48].

С другой стороны, было показано, что уровень BAFF коррелирует с маркерами активации Т-лимфоцитов (растворимый рецептор ИЛ2, CD30) и не зависит от активности ГПА или присутствия АНЦА [47, 49]. Установлено, что рецепторы BAFF экспрессируются на некоторых Т-клетках и могут модулировать активацию последних, а также повышать выработку интерферона γ (ИФН γ) и ИЛ17. Исследования в эксперименте на мышах доказали, что отсутствие рецепторов BAFF на Т-клетках непосредственно ингибирует их активацию и снижает секрецию ИФН γ [50]. Предполагается, что BAFF может прямо воздействовать на Т-лимфоциты и регулировать дифференцировку по Th1- или Th17-зависимому пути, что играет важную роль в патогенезе аутоиммунного воспаления [40]. Th17- и Th1-клеточным реакциям отводят центральное место в патогенезе полиморфно-клеточного гранулематозного воспаления, свойственного ГПА [51]. Воздействие на селекцию В-лимфоцитов может способствовать выживанию регуляторных В-лимфоцитов, препятствующих развитию аутоиммунных реакций [40].

Таким образом, блокада BAFF, помимо снижения количества наивных и переходных В-клеток и умеренного сокращения количества плазматических клеток [52], может приводить к снижению выживаемости В-клеток в герминативных центрах лимфоидных органов, подавлению синтеза ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов.

В контексте обсуждаемого наблюдения особый интерес представляет исследование уровня BAFF в период деплеции В-лимфоцитов, развивающейся в результате терапии РТМ. Так, у мышей, экспрессирующих человеческий BAFF, при отсутствии В-лимфоцитов наблюдается повышение

уровня BAFF [53]. Аналогичные данные, свидетельствующие о том, что деплеция В-клеток, индуцированная РТМ, сопровождается существенным повышением концентрации BAFF, представлены в ряде клинических исследований РТМ при АНЦА-СВ, СКВ, ревматоидном артрите, болезни Шегрена [37, 54–56]. Так, в одном исследовании у пациентов с АНЦА-СВ первоначально отмечались высокие уровни BAFF, которые становились еще выше через 1–3 мес после введения РТМ, индуцировавшего клиническую ремиссию [37]. После восстановления в циркуляции числа CD20+ В-клеток, что наблюдается через 8–12 мес после введения РТМ, концентрация BAFF возвращается к исходному уровню. Повышение уровня BAFF на фоне лечения РТМ связывают с уменьшением числа рецепторов BAFF вследствие деплеции периферических В-клеток, замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [41, 57].

Итак, локальная продукция BAFF в очагах гранулематозного воспаления при ГПА и повышенные уровни BAFF в сыворотке крови больных АНЦА-СВ предполагают эффективность лечебной стратегии, нацеленной на BAFF. В настоящее время при АНЦА-СВ проводятся два клинических исследования ингибиторов BAFF. В исследовании BREVAS (Belimumab in REmission of VASculitis) изучаются эффективность и безопасность применения БЛМ в сочетании с азатиоприном для поддерживающей терапии АНЦА-СВ. Исследование BIANCA-SC (A Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blisibimod in Addition to Methotrexate During Induction of Remission in Subjects With ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis) посвящено оценке эффективности и безопасности применения блисибимода в сочетании с метотрексатом в качестве индукционной терапии АНЦА-СВ с неосложненным течением.

В последнее время все шире при различных аутоиммунных заболеваниях обсуждаются возможности комбинированной анти-В-клеточной терапии РТМ и антагонистами BAFF/BLyS, что может способствовать более стойкой деплеции В-клеток и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-лимфоцитов. В экспериментальной модели на мышах (NZB/NZW)F1 показано, что сочетанная терапия с деплецией CD20+ В-клеток и блокадой BAFF более эффективна, чем монотерапия [58].

Постепенно накапливаются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие об эффективности присоединения терапии БЛМ после лечения РТМ при СКВ [59, 60] и болезни Шегрена [61], как и в представленном нами случае ГПА.

Таким образом, лечебные стратегии, ориентированные на BAFF, обладающие благоприятным профилем безопасности, могут иметь дополнительные перспективы, связанные с расширением возможностей лечения АНЦА-СВ при комбинированной последовательной терапии с назначением ингибиторов BAFF после индукционной анти-CD20+ В-клеточной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, et al. Nomenclature and classification of vasculitis — update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exper Immunol*. 2011;164(s1):11-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04358.x
2. Jennette J, Falk R, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92. doi: 10.1002/art.1780370206
3. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1744-50. doi: 10.1136/ard.2009.119032
4. Guerry M, Brogan P, Bruce I, 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
5. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-Пресс; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletoch'naya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-Press; 2012. 343 p.].
6. Lane S, Watts R, Shepstone L, et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98:97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med*. 1992;116:488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
8. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of anti-neutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2025-33. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
9. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):269-73. doi: 10.1002/art.20234
10. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):327-33. doi: 10.1136/ard.2011.153601
11. Malm IJ, Mener DJ, Kim J, et al. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1):68-72. doi: 10.1177/0194599813509784
12. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ, Александрова ЕН и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147-59 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
13. Stone JH, Merkel PA, 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: 10.1056/NEJMoa0909905
14. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
15. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
16. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
17. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
18. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-30. doi: 10.1002/art.30613
19. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400
20. Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(7):564-76. doi: 10.1038/nrd2085
21. Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(8):433-41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.141
22. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2356-67. doi: 10.1002/art.22020
23. Меснянкина АА. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):206-18 [Mesnyankina AA. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):206-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-206-218
24. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545-52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
25. Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2443-57. doi: 10.1002/art.27515
26. Lamprecht P, Gross WL, Kabelitz D, et al. T cell alterations and lymphoid neogenesis favoring autoimmunity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1725-7. doi: 10.1002/art.22693
27. Voswinkel J, Müller A, Lamprecht P. Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:12-9. doi: 10.1196/annals.1361.042
28. Zhao Y, Odell E, Choong LM, et al. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in B-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1580-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes123
29. Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy — B cells are present in new pathological lesions despite persistent 'depletion' of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3030-2. doi: 10.1093/ndt/gfn318
30. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1002/art.30466

31. Vällerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2007;122:62-74. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016
32. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
33. 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: 10.14412/1995-4484-2013-1256
34. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):78-83 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-78-83
35. Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, et al. Crucial role for BAFF-BAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells. *PLoS One.* 2009;4(5):e5456. doi: 10.1371/journal.pone.0005456
36. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël L, et al. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. *APMIS.* 2009;117:27-33. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x
37. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B-cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2229-33. doi: 10.1136/ard.2011.153890
38. Thien M, Phan TG, Gardam S, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. *Immunity.* 2004;20(6):785-98. doi: 10.1016/j.immuni.2004.05.010
39. Ota M, Duong BH, Torkamani A, et al. Regulation of the B-cell receptor repertoire and self-reactivity by BAFF. *J Immunol.* 2010;185(7):4128-36. doi: 10.4049/jimmunol.1002176
40. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:333-47. doi: 10.2147/DDDT.S67264
41. Cornec D, Avouac J, Youinou P, et al. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):515-9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
42. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354
43. Edberg JC, Zhou T, Aksi K, et al. Levels of circulating B lymphocyte stimulator (BLyS) are elevated in patients with Wegener's granulomatosis (abstract). *Kidney Blood Press Res.* 2004;26:256.
44. Krumbholz M, Specks U, Wick M, et al. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun.* 2005;25(4):298-302. doi: 10.1016/j.jaut.2005.08.004
45. Xin G, Chen M, Su Y, et al. Serum B-cell activating factor in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Med Sci.* 2014;348(1):25-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182a55ab6
46. Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, et al. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: association with disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c339-45. doi: 10.1159/000323393
47. Bader L, Koldingsnes W, Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1031-5. doi: 10.1007/s10067-010-1526-z
48. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, et al. Increased levels of BLyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1 Suppl 57):62-6.
49. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B-cell activator of the tumor necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1484-9. doi: 10.1136/ard.2005.046219
50. Scapini P, Hu Y, Chu CL, et al. Myeloid cells, BAFF, and IFN- γ establish an inflammatory loop that exacerbates autoimmunity in Lyn-deficient mice. *J Exp Med.* 2010;207:1757-73. doi: 10.1084/jem.20100086
51. Hilhorst M, Shirai T, Berry G, et al. T cell-macrophage interactions and granuloma formation in vasculitis. *Front Immunol.* 2014(Sep)12;5:432.
52. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
53. Kreuzaler M, Rauch M, Salzer U, et al. Soluble BAFF levels inversely correlate with peripheral B-cell numbers and the expression of BAFF receptors. *J Immunol.* 2012;188(1):497-503. doi: 10.4049/jimmunol.1102321
54. Vällerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R167. doi: 10.1186/ar2076
55. Vital E, Cuthbert R, Horner E, et al. High serum B-cell activating factor (BAFF) predicts good clinical response to rituximab in RA: pilot data. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:A11-2. doi: 10.1136/ard.2010.129585b
56. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071
57. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772
58. Wei YL, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
59. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
60. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine.* 2016 May 26. pii: S1297-319X(16)30020-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
61. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):490-4.