

Анти-В-клеточная терапия ревматоидного артрита

Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и нередким системным воспалительным поражением внутренних органов. Его распространенность в популяции колеблется от 0.5% до 1.0% [1].

Социальное и медицинское значение РА определяется значительной инвалидностью и сокращением продолжительности жизни пациентов [2-4].

До недавнего времени патогенетические механизмы развития РА рассматривались главным образом с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции [5-7]. Однако данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о фундаментальной роли В-лимфоцитов в нарушении иммунного ответа при РА [7-11], послужили стимулом для изучения этих клеток в качестве объекта антиревматической терапии. В результате в арсенал ревматологов вошел анти-В-клеточный биологический препарат ритуксимаб, или Мабтера [12-16].

Ритуксимаб (мабтера) представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого и мышиного белка. Оно направлено против антигена CD20, находящегося на поверхности пре-В-клеток и зрелых В-клеток, но не на развивающихся из них плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. Поэтому применение ритуксимаба приводит к резкому сокращению на длительный срок популяции зрелых В-клеток; количество же вырабатывающих антитела плазматических клеток существенно не изменяется. Соответственно этому уровень циркулирующих антител не обнаруживает значительного снижения. CD20 отсутствует также на стволовых, дендритных и про-В клетках, в связи с чем ритуксимаб не влияет на их функцию и количество. Период полувыведения препарата из сыворотки составляет около 20 дней [17].

Ритуксимаб применяется в виде медленных внутривенных инфузий. Препарат разводится изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы из расчета 1-2 мг/мл (до 4 мг/мл). При первой инфузии за первый час вводится 50 мг, затем при отсутствии побочных эффектов скорость увеличивается на 50 мг/ч каждые 30 минут с максимальной скоростью введения 400 мг/ч. Стандартная длительность первой инфузии при введении 1000 мг ритуксимаба составляет 4 часа 15 минут. При повторных инфузиях (в случае хорошей переносимости ритуксимаба во время предыдущего назначения) за первый час вводится 100 мг препарата, далее скорость увеличивается на 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

Предполагается, что гибель В-клеток под влиянием ритуксимаба может осуществляться тремя путями: прямой антитело-зависимой цитотоксичностью, комплемент-зависимой цитотоксичностью и непосредственной индукцией апоптоза вследствие связывания препарата с CD20. Поскольку В-клетки играют, по-видимому, важную роль в патогенезе РА — в частности, за счет представления артритогенных пептидов Т-клеткам, элиминация В-клеток способна затормозить развитие ревматоидного процесса.

Непосредственным стимулом для применения ритуксимаба в ревматологии послужило описание больной РА, у которой 3 инфузии этого препарата, вводившегося по поводу сопутствующей неходжкинской лимфомы, привели к значительному улучшению, близкому к ремиссии [18].

Впоследствии появился ряд сообщений о положительном лечебном эффекте и хорошей переносимости ритуксимаба у больных РА при открытых испытаниях препарата. В этих работах обычно анализировались небольшие группы больных (4-22 чел.). Ритуксимаб применялся так же, как при неходжкинских лимфомах — по 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в течение максимум 4 недель. В большинстве случаев препарат комбинировался с глюкокортикоидами (ГК) и такими базисными препаратами, как метотрексат (МТ) и циклофосфамид. В одной из этих работ сообщалось о развитии ремиссии с длительностью от 5 до 12 месяцев у 4 из

5 больных РА [19]. На фоне лечения ритуксимабом происходило резкое снижение количества В-клеток в периферической крови — они практически не определялись в течение очень длительного срока: до 20,8 месяцев (в среднем 8,4 месяца). Общий уровень сывороточных иммуноглобулинов снижался, но у большинства пациентов оставался в пределах нормы.

Для внедрения ритуксимаба в терапию РА большое значение имело двойное слепое рандомизированное исследование J. Edwards и соавт. с участием 161 больного. Предшествующая стандартная терапия, включая МТ (12,5-15 мг/нед), не привела к достаточному эффекту. Пациенты были разделены на 4 группы: монотерапия ритуксимабом (2 инфузии по 1000 мг в начале первой и третьей недель); ритуксимаб в сочетании с циклофосфамидом; ритуксимаб в сочетании с МТ; монотерапия МТ (не менее 10 мг/нед). Все больные в начале лечения получали также 17-дневный курс ГК (для профилактики возможных инфузионных побочных эффектов), общая доза составила 910 мг преднизолона. Через 24 недели после начала терапии 50-процентное улучшение по критериям АКР было достигнуто значительно чаще среди получавших ритуксимаб: монотерапия ритуксимабом — 33% пациентов, ритуксимаб+циклофосфамид — 41%, ритуксимаб+МТ — 43%, монотерапия МТ — 13%. Несмотря на выраженное снижение уровня В-клеток при лечении ритуксимабом, влияние этого препарата на содержание иммуноглобулинов было незначительным, и частота инфекций была такой же, как в контрольной группе. Инфузионные реакции — транзиторные изменения артериального давления, повышение температуры, озноб, тошнота, кашель, кожные высыпания и зуд — встречались нечасто (реже, чем при использовании ритуксимаба у больных неходжкинскими лимфомами) [20].

Еще большую роль сыграло двойное слепое исследование REFLEX, в которое вошли 499 больных РА. До начала испытания каждый пациент получал очень активное лечение — в среднем 2,5 обычных базисных препаратов и 1,5 антагонистов ФНО- α , что не привело к удовлетворительным результатам. 298 больных на фоне приема МТ получили 2 внутривенных введения ритуксимаба по 1000 мг каждое (в первый день лечения и через 2 недели), прием МТ продолжался в течение 6 месяцев. 201 больной на аналогичном фоне приема МТ вместо ритуксимаба получал плацебо. Для предотвращения инфузионных реакций перед внутривенными введениями всем больным проводилась премедикация — введение в вену 100 мг метилпреднизолона, прием внутрь ацетаминофена (парацетамола) и антигистаминных препаратов. Более выраженный терапевтический эффект среди получавших ритуксимаб был очевиден через 8 недель и сохранялся в течение 6 месяцев. К этому сроку 20-процентное улучшение по критериям АКР в группе лечившихся

ритуксимабом в сочетании с МТ зарегистрировано у 51%, а при монотерапии МТ только у 18%, т.е. почти в 3 раза реже. Различия в частоте 50-процентного улучшения были еще более впечатляющими — 27% и 5%, соответственно [21]. Через 6 месяцев после получения двух инъекций ритуксимаба отмечалась тенденция к уменьшению рентгенологического прогрессирования РА по сравнению с больными, получавшими плацебо [22]. Прогрессирование сужения суставной щели при назначении ритуксимаба тормозилось достоверно. Уровень ревматоидного фактора снизился в среднем на 55%, а в группе плацебо он повысился на 37% [23].

Еще в одной значительной работе (DANCER), включавшей 465 больных РА с резистентностью к базисной терапии (в том числе к ингибиторам ФНО- α), анализировалось влияние премедикации ГК на результаты лечения ритуксимабом. Ритуксимаб на фоне недостаточно эффективного ранее МТ вводился внутривенно в 1-й и 15-й дни по 500 или по 1000 мг, результат оценивался через 24 недели. Лечебный эффект обеих доз был примерно одинаковым и достоверно превосходил эффект плацебо; переносимость существенно не отличалась от переносимости плацебо. Премедикация ГК не повлияла на конечный результат. Отмечено только, что внутривенное назначение 100 мг метилпреднизолона за 30-60 минут до введения ритуксимаба уменьшило частоту и выраженность инфузионных реакций; применение преднизона внутрь в течение 2 недель в суточных дозах 60-30 мг такого влияния не оказало [24].

В марте 2006 г. ритуксимаб был разрешен в США к применению при РА, и определились основные показания для его назначения — лечение среднетяжелого и тяжелого РА, резистентного к ингибиторам ФНО- α . В сентябре 2006 г. ритуксимаб как препарат для лечения РА был зарегистрирован также в России.

В большинстве работ использовался один курс лечения, состоящий чаще всего из 2 введений препарата. Поэтому вопрос о возможности применения повторных курсов был весьма актуален. Р. Emery и соавт. сравнили результаты назначения одного и двух курсов лечения ритуксимабом, каждый из которых состоял из 2 инфузий по 1000 мг с двухнедельным интервалом между инфузиями. Второй курс назначался через 24 недели после первого, и его результаты оценивались через такой же период времени, т.е. еще через 24 недели. Оказалось, что после второго курса ритуксимаба достигнутые результаты не только были сохранены, но и несколько улучшились. Ухудшения переносимости при этом не наблюдалось [25].

В настоящее время накапливается опыт повторных курсов применения ритуксимаба. Имеются сведения о проведении от 2 до 7 курсов лечения. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность препарата не снижается от курса к курсу, и

даже отмечается некоторое усиление ответа на проводимое повторное лечение [26].

Инфузионные реакции наиболее часто встречаются при проведении первого курса лечения и особенно первой инфузии. По мере увеличения количества проведенных повторных курсов частота инфузионных реакций значительно снижается. По наблюдениям R. Van Vollenhoven и соавторов при проведении первого курса ритуксимаба инфузионные реакции после первой инфузии отмечены у 23% больных, а после второй инфузии у 7%. При назначении повторных курсов эти цифры снизились до 11% и 2%, соответственно [27]. Этими авторами было отмечено также, что частота серьезных инфекционных осложнений не зависит от количества повторных курсов лечения.

Е. Keystone и соавт. впервые показали, что лечение ритуксимабом приводит к достоверному торможению как хрящевой, так и костной суставной деструкции. В их исследовании больные РА с недостаточным предшествующим эффектом блокаторов ФНО- α получали либо ритуксимаб в сочетании с МТ (272 больных), либо плацебо и МТ (184 больных). Ритуксимаб назначался в начале наблюдения 2 раза по 1000 мг с интервалом в 2 недели. Через 24 недели этим пациентам разрешалось повторное аналогичное применение ритуксимаба. Через 56 недель после начала терапии было установлено, что среди лечившихся ритуксимабом нарастание эрозирования суставов и сужение суставной щели происходило более чем в 2 раза медленнее, нежели в контрольной группе [28].

Важно подчеркнуть, что ритуксимаб способен вызвать существенное улучшение у больных РА, резистентных к другим биологическим препаратам. Так, J. Henes и соавт. применили ритуксимаб 15 пациентам с тяжелым РА, которые ранее безуспешно использовали в среднем 5 обычных базисных препаратов и 2,5 ингибиторы ФНО- α . У 8 из них без эффекта применялась также анакинра. В результате назначения ритуксимаба клиническое улучшение при оценке через 6 месяцев было достигнуто у 11 больных. Средние показатели DAS28 за этот период времени снизились с 5,9 до 3,95, длительности утренней скованности — с 99,6 до 43 мин [29].

В 2007 г. было опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения ритуксимаба у больных РА [30]. В этом заявлении-консенсусе авторы рассматривают ряд важных положений, касающихся использования данного препарата в реальной клинической практике. Так, указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения блокаторами ФНО- α , но и при наличии противопоказаний к этим средствам. Таким образом, признается, что ритуксимаб может быть первым среди биологических препаратов, назначаемых больному РА. У больных РА с сопутству-

ющей В-клеточной лимфомой (в том числе в прошлом) ритуксимаб является препаратом выбора. Противопоказанием к его назначению считаются иммунные реакции на чужеродный белок, серьезные активные инфекции (острые или хронические) и тяжелая сердечная недостаточность.

Основной схемой назначения ритуксимаба в настоящее время являются 2 инфузии по 1000 мг в 1-й и 15-й дни лечения. В то же время имеются наблюдения, указывающие на аналогичный лечебный эффект двух инфузий по 500 мг препарата [31]. Выраженность лечебного эффекта ритуксимаба у большинства пациентов с РА обычно видна к 16-й неделе после первой инфузии, т.е. заметно позже, чем при назначении ингибиторов ФНО- α . (Еще в одной статье-консенсусе 2007 г., посвященной лечению ревматических заболеваний биологическими препаратами, указывается, что улучшение развивается к 8-16 неделе [32]). Поэтому пациентов не следует ориентировать на быстрое развитие улучшения. Повторный курс лечения ритуксимабом, по мнению авторов консенсуса, следует назначать тем больным РА, у которых первый курс вызвал клиническое улучшение, но оно либо оказалось недостаточно выраженным, либо сменилось нарастанием активности болезни (увеличение индекса DAS28 на 0,6 и более). При этом повторный курс проводится не ранее, чем через 24 недели после первого курса. Оптимальные схемы повторного назначения ритуксимаба в настоящее время специально исследуются.

Большое внимание в консенсусе уделено побочным эффектам. Частота инфузионных реакций после первого введения препарата (при сочетании с ГК) оценивается как 30-35%. При последующих введениях частота таких реакций уменьшается. Как правило, они бывают нетяжелыми и не приводят к отмене лечения, хотя в части случаев требуются дополнительные назначения соответствующих препаратов — ГК, антигистаминных, парацетамола, бронхорасширяющих. При клинических испытаниях препарата отмечалось небольшое учащение серьезных инфекций, в частности, дыхательных и мочевых путей. Очень важно, однако, что это не относилось к оппортунистическим инфекциям, в том числе к туберкулезу, что выгодно отличает ритуксимаб от ингибиторов ФНО- α . Нет также данных об учащении или активировании онкологической патологии. Среди других побочных эффектов описывались общая слабость, диспепсия, боли в животе, боли в суставах и мышцах, мышечные спазмы, парестезии, головная боль. Интересно, что на фоне успешного применения ритуксимаба больным РА и системной красной волчанкой (СКВ) у 3 больных описано развитие псориаза, а у одной из них — также пануевита и разрыва Ахиллова сухожилия [33].

Для оценки места ритуксимаба в терапии тяжелого и резистентного РА большое значение имеет

работа A. Finckh и соавт. Эти исследователи впервые провели непосредственное сравнение результатов двух принципиально различных методов терапии пациентов, у которых предшествующее назначение одного или даже двух антагонистов ФНО- α оказалось недостаточно эффективным. 50 из их 116 пациентов получили один цикл лечения ритуксимабом (2 инфузии по 1000 мг), 66 пациентов — один из не применявшихся ими ранее («альтернативных») ингибиторов ФНО- α . Через 6 месяцев назначение ритуксимаба снизило активность РА существенно более выражено, чем применение альтернативного блокатора ФНО- α . В частности, снижение индекса DAS28, количества болезненных суставов и СОЭ было достоверно большим среди получавших ритуксимаб [34].

Первый опыт применения ритуксимаба в России подтвердил его высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении больных РА с высокой активностью процесса (средняя величина DAS28 до лечения 6,6) и неудовлетворительным результатом предшествующей активной базисной терапии, включая антагонисты ФНО- α [35].

Яркий эффект ритуксимаба был описан у 2 больных с рефрактерным синдромом Стилла у взрослых, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия ГК, иммунодепрессантами, внутривенными введениями иммуноглобулина и ингибиторами ФНО- α . После получения 2 инфузий ритуксимаба по 375 мг/м² с 4-недельным интервалом между ними у обоих пациентов развилась ремиссия с возможностью снизить суточную дозу преднизолона с 50 до 5 мг [36].

Следует указать, что ритуксимаб с успехом применяется также при ряде других аутоиммунных заболеваний — СКВ, системных васкулитах, синдроме Шегрена и др. [37,38]. Эти направления анти-В-клеточной терапии в настоящей работе не рассматриваются, т.к. находятся за пределами ее тематики.

Многие особенности фармакокинетики и механизмов терапевтического эффекта ритуксимаба предстоит выяснить в будущем, несмотря на то, что уже в настоящее время в этих направлениях достигнуты несомненные успехи.

J. Breedveld и соавт. [39] показали, что у больных РА фармакокинетика ритуксимаба оказывается одинаковой как при монотерапии этим препаратом, так и при его сочетании с другими базисными лекарственными средствами (в частности, с МТ или циклофосфамидом). Резкое снижение количества В-клеток после назначения ритуксимаба происходило у всех больных. К 15-му дню это количество не превышало 20% от нижней границы нормы, составлявшей 80 в 1 мм³ периферической крови. Содержание В-клеток начинало постепенно повышаться после 16-й недели, когда уровень препарата в крови опустился ниже 10 мкг/мл. У ряда больных существовала обратно пропорциональная зависи-

мость между восстановлением количества В-клеток в периферической крови и концентрацией ритуксимаба, но в основном восстановление происходило разными темпами. К 24-й неделе среднее количество В-клеток достигло нижней границы нормы у 10% больных, к 48-й неделе — у 36%. К 104-й неделе у 10 пациентов не было признаков восстановления количества В-клеток. В то же время ни степень снижения В-клеток, ни степень и темп их последующего нарастания не обнаружили параллелизма с клиническим эффектом препарата. Восстановление уровня В-клеток происходило одинаково как при развитии клинического улучшения, так и при отсутствии лечебного эффекта. Это обстоятельство, по-видимому, свидетельствует о том, что отсутствие В-клеток в периферической крови не означает их отсутствия в тканях, где они могут сохраняться благодаря защитному влиянию микроокружения [40]. Полученные материалы приводят к выводу, что в клинической практике концентрация ритуксимаба и мониторинг уровня В-клеток в крови не являются надежным основанием для назначения повторных курсов данного препарата. В подобных случаях следует ориентироваться прежде всего на клиническую картину.

Сопоставляя лечебный эффект ритуксимаба с количеством В-клеток в периферической крови, необходимо иметь в виду, что эти клетки не являются однородными. Приводятся данные о том, что восстановление «наивных» (т.е. ранее не контактировавших с антигенами) В-клеток после прекращения действия ритуксимаба не приводит к обострению РА [41]. В то же время высказывается мнение, что такое обострение развивается только после нарастания числа В-клеток памяти, способных реагировать с аутоантигеном [42]. При этом в свою очередь остается неясным, возникает ли обострение в связи с увеличением количества В-клеток памяти, которые сохранили свою аутоиммунную направленность, несмотря на лечение ритуксимабом, или после отмены этого препарата постепенно нарастает число наивных В-клеток, становящихся аутоиммунными в результате свойственной ревматоидному процессу потери толерантности к антигенам собственных тканей.

Предполагается также, что аутореактивные В-клетки (т.е. те, которые после дифференциации в зрелые плазматические клетки продуцируют аутоантитела) более чувствительны к ритуксимабу, нежели «обычные» В-клетки. Этим объясняют тот факт, что после назначения ритуксимаба уровень ревматоидного фактора, являющегося аутоантителом, обычно снижается, а содержание антител к столбнячному токсину и к пневмококковому полисахариду существенно не меняется. В то же время такой точке зрения противоречат наблюдения относительно продукции антител на введение больным РА вакцины против инфлюэнцы. Вакцина вводилась на 84-й день после начала лечения ритуксимабом при

значительно сниженном уровне В-клеток в крови. Выработка антител к 3 различным антигенам вакцины у больных РА, лечившихся ритуксимабом, была достоверно ниже по сравнению не только со здоровыми, но и с больными, получавшими терапию ингибиторами ФНО- α [43]. Об определенном снижении иммунитета при лечении ритуксимабом свидетельствует также некоторое учащение инфекций в процессе назначения этого препарата.

Не могут считаться полностью выясненными побочные эффекты ритуксимаба, особенно отдаленные. Применение ритуксимаба, как уже указывалось, приводит к глубокому и длительному снижению количества В-клеток, но не плазматических клеток, продуцирующих антитела (что объясняет сохранность уровня иммуноглобулинов). Действительно, в большинстве работ, посвященных этой проблеме, сообщается, что содержание иммуноглобулинов в процессе наблюдения поддерживается на удовлетворительном уровне, и риск возникновения инфекций оказывается небольшим [44].

Не вполне ясно пока, какое значение имеют вырабатываемые у части пациентов антитела к химерной белковой молекуле ритуксимаба — уменьшают ли они терапевтический эффект препарата и какова их роль в развитии побочных реакций, в том числе инфузионных.

Для полного выяснения роли В-клеток в патогенезе ревматических заболеваний и, соответственно, для уточнения терапевтических возможностей ритуксимаба в ревматологии потребуются новые длительные исследования. Однако уже теперь очевидно, что ритуксимаб является одним из наиболее эффективных и перспективных биологических препаратов. В частности, очевидны его преимущества перед ингибиторами ФНО- α . По сравнению с ними ритуксимаб действует на ранних этапах патогенеза (представление аутоантигена) и сфера его применения весьма широка (кроме РА, с успехом используется также при СКВ и системных васкулитах). Он более удобен для применения (ориентировочно всего 4 инфузии в год). Ритуксимаб обладает лучшей переносимостью — в частности, он не вызывает учащения туберкулеза и других оппортунистических инфекций и не обладает онкогенным потенциалом. Особенно важно, что он оказывается эффективным у больных, которые не обнаружили улучшения в результате терапии блокаторами ФНО- α . Поэтому не исключено, что в будущем, по крайней мере у части больных, ритуксимаб будет назначаться в качестве первого биологического препарата для лечения тяжелого РА и ряда других ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum.Dis.Clin.North Amer.*, 2001, 27, 269-81.
2. Pincus T., Callahan L.F. What is the natural history of rheumatoid arthritis. *Rheum.Dis.Clin.North Amer.*, 1993, 1, 123-51.
3. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. Москва, «АНКО», 2001, 328 стр.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин. мед.*, 2005, 6, 8-12.
5. Choy E.H., Panayi C.S.. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New Engl.J. Med.*, 2001, 344, 907-16.
6. Firestein G.S. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis. *J.Clin.Invest.*, 2004, 114, 471-4.
7. Weyand C.M. Immunopathologic aspects of rheumatoid arthritis: who is the conductor and who plays the immunologic instruments? *J.Rheumatol.*, 2007, 34 (suppl79), 9-14.
8. Edwards J.C.W., Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen. *Brit.J.Rheumatol.*, 1998, 37, 126-30.
9. Browning J.L. B cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat. Rev.DrugDisc.*, 2006, 5, 564-76.
10. Youinou J., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. ExRheumatol.*, 2007, 25, 318-28.
11. Mauri C., Ehrenstein M.R. Cell of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. *Arthritis Res.Ther.*, 2007, 9, 205.
12. Edwards J.C.W., Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Rev. Immunology*, 2006, 6, 394-403.
13. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Тер.архив*, 2007, 12, 76-82.
14. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Рус.мед.журнал*, 2007, 26, 1-6.
15. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практ. ревмат.*, 2007, 1, 4-8.
16. Насонов Е.Л. Новые направления в лечении ревматоидного артрита: место ритуксимаба. *Consilium medicum*, 2008, 2, 7-14.
17. Iacona I., Lazzarino M., Avanzini M.A. et al. Rituximab (IDEC-C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. *Ther.Drug Monitor.*, 2000, 2, 295-301.
18. Protheroe A., Edwards J.C., Simmons A. et al. Remission of inflammatory arthropathy in association

- with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 1150-52..
19. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E. et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. *J.Clin. Rheumatol.*, 2004, 10, 28-32
 20. Edwards J.C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *NewEng.J.Med.*, 2004, 350, 2572-81.
 21. Cohen S.B., Greenwald M., Dougados M.R. et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF- α therapies (REFLEX study). *Arthr. Rheum.*, 2005, 52 (suppl.), S.677.
 22. Cohen S.B., Greenwald M., Dougados M.R. et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced inadequate responses to one or more TNF inhibitors. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 108.
 23. Cohen S.B., Emery , Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthr.Rheum.*, 2006, 54, 2793-806.
 24. Emery , Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER Study group The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthr.Rheum.*, 2006, 54, 1390-400.
 25. Emery , Furst D.E., Ferraccioli G. et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in RA patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 58.
 26. Emery , Furst D.E., Ferraccioli G. et al. Sustained efficacy of repeat treatment courses of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann.Rheum. Dis.*, 2007, 66, suppl.II, 430.
 27. Van Vollenhoven R., Emery , Bingham C. et al. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum. Dis.*, 2007, 66, suppl.II, 88-9.
 28. Keystone E., Emery , Peterfy C.G. et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 58.
 29. Henes J.C., Richter C., Kanz L., Koetter I. B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractant to multiple TNF blockers and the interleukin 1 receptor-antagonist anakinra: Good responses in an extreme negative selection. *Rheumatol Int.*, 2007, 28, p33-7.
 30. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, 143-50.
 31. Driver C.B., Weisman M.H. Is rituximab safe and effective treatment for patients with active RA, irrespective of methotrexate treatment? *Nat.Clin.Pract. Rheumat.*, 2006, 2, 408-9.
 32. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, suppl.III, iii2-22.
 33. Dass S., Vital E.M., Emery Development of psoriasis after B-cell depletion with infliximab. *Arthr.Rheum.*, 2007, 56, 2715-18.
 34. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor agent. *Arthr.Rheum.*, 2007, 56, 1417-23.
 35. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра). *Тер.архив*, 2008, 8, 57-62.
 36. Ahmadi-Simab K., Lamprecht , Jankowiak C. et al. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 1117-18.
 37. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Русс.мед.журнал*, 2007, 15, 1-6.
 38. Васильев В.И., Соловьев С.К., Логвиненко О.А., Насонов Е.Л. Успешное применение ритуксимаба при «катастрофическом» течении системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена. *Научно-практ. ревмат.*, 2006, 3, 33-7.
 39. Breedveld F., Agarwal S., Yin M. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J.Clin.Pharmacol.*, 2007, 47, 1119-28.
 40. Gong Q., Ou Q., Ye S. et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B-cell immunotherapy. *J.Immunol.*, 2005, 174, 817-26.
 41. Roll , PalanichamyA., Kneitz C. et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 2377-86.
 42. Doerner T., Lipsky B-cell targeting: a novel approach to immune intervention today and tomorrow. *Expert Opin.Biol.Ther.*, 2007, 7, 1287-99.
 43. Gelinck L.B.S., Teng Y.K.O., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, 1402-03.
 44. Deane K., West S. Early, aggressive RA therapy: addressing the safety issues. *J.Musculoskel.Med.*, April 2006, 23, 240-50.

Поступила 15.05.08