

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2019;
57
(Прил. 1)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Главный редактор

Е.Л. Насонов — д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров — д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

Т.В. Дубинина — к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

T.V. Dubinina — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галущко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция
Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция
А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания
М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия
М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия
Дж.С. Смоллен — профессор, Вена, Австрия
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тоғизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia
E.G. Zotkin — Professor, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France
R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden
A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK
M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

В.И. Макарова, Архангельск, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

В.П. Павлов, Москва, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

Я.А. Сигидин, Москва, Россия

Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia

V.V. Badokin, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia

N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном комитете
РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2019;57(Прил. 1):3–40
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Принт Хаус»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 15.10.2019
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Журнал включен в реферативную базу Scopus

Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Насонов Е.Л.^{1,2}, Бекетова Т.В.¹, Ананьева Л.П.¹, Васильев В.И.¹, Соловьев С.К.¹, Авдеева А.С.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Евгений Львович
Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:

Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 22.08.19

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ). В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют Toll-подобные рецепторы, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли антиген-презентирующих клеток; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При ИВРЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам В-регуляторных, Т-регуляторных, фолликулярных Т-хелперных и дендритных клеток. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами аутоиммунных заболеваний и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге ИВРЗ. Ее эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, в отношении совершенствования стратегии терапии ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания; В-клетки; ритуксимаб; белимумаб; биоаналоги; Ацеллбия.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(Прил. 1):3-40.

PROSPECTS FOR ANTI-B-CELL THERAPY IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Beketova T.V.¹, Ananyeva L.P.¹, Vasilyev V.I.¹, Solovyev S.K.¹, Avdeeva A.S.¹

Impaired B-cell immunological tolerance plays a central role in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). B-cells link innate and acquired immunity: they express Toll-like receptors that respond to danger signals; act as antigen-presenting cells; induce an antigen-specific immune response; determine the development of immunological memory; and synthesize a wide range of cytokines that regulate (stimulate or suppress) an immune response and inflammation. In IIRD, there are metabolic and B-cellular signaling disturbances that lead to defects in B-regulatory, T-regulatory, follicular T-helper, and dendritic cells. B-cells synthesize organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies that are biomarkers for autoimmune diseases and play an important role in their immunopathogenesis. Anti-B-cell therapy that causes B-cell depletion in blood and target organs is effective in a wide range of IIRD. Its efficiency is determined by various mechanisms, such as suppression of pathogenic autoantibody synthesis; modulation of the function of B-cells (antigen presentation, cytokine synthesis, and costimulation), T-lymphocytes and dendritic cells. Further study of a strategy for targeted anti-B-cell therapy, mechanisms of action, and new targets is important for the progress of modern rheumatology to improve the treatment strategy of IIRD.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases; B-cells; rituximab; belimumab; biosimilars; Acellbia.

For reference: Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(Suppl 1):3-40 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ) человека относится к числу приоритетных направлений медицины XXI в. [1, 2]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при таких ИВРЗ, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные

миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении ИВРЗ был достигнут в середине XX в. и связан с широким внедрением глюкокортикоидной, а позднее — цитотоксической терапии. Однако у многих пациентов терапия глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками недостаточно эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это явилось мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению, связанных с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих важные механизмы патогенеза ИВРЗ [3, 4].

Напомним, что фундаментальный механизм развития аутоиммунитета при ИВРЗ связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакториальный процесс, в котором наряду с аутореактивными В-клетками и плазматическими клетками активное участие принимают Т-клетки, другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы, регулирующие иммунный ответ и воспаление, включая цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, и, наконец, сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов и функцию клеток иммунной системы [5, 6]. Формирование В-клеточной иммунологической толерантности состоит из нескольких последовательных этапов, которые определяются как «контрольные точки» (checkpoints) [7, 8]. Контрольные точки 1 и 2 локализуются в костном мозге и определяют развитие пре-В-клеток и экспрессию В-клеточных рецепторов (ВКР), в контрольной точке 3 (костный мозг и периферическая кровь) происходит взаимодействие между ВКР и собственными антигенами, в контрольной точке 4 (селезенка) — позитивная или негативная селекция В-клеток, в контрольной точке 5 — соматическая гипермутация зрелых В-клеток. Контрольные точки 1–3 участвуют в формировании центральной толерантности, а контрольные точки 4 и 5 — периферической толерантности. В регуляции толерантности в контрольных точках 4 и 5 участвуют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR). Негативная селекция аутореактивных В-клеток предотвращает развитие аутоиммунитета за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: делеции, обучения (editing) рецепторов и анергии. Позитивная селекция зависит от взаимодействия ВКР, рецепторов BAFF (B cell activating factor), CD40 и TLR. В основе эффективной иммунологической толерантности лежит баланс между процессами негативной и позитивной селекции, а развитие аутоиммунной патологии связано с нарушением этого баланса в сторону негативной селекции. У человека (и мышей) выделяют несколько фенотипически отличных субтипов В-клеток: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны (МЗ). Полагают, что В1 и В-клетки МЗ участвуют в развитии врожденного и приобретенного иммунитета, а В2 — в реакциях приобретенного иммунитета. Определенная популяция незрелых В-клеток, экспрессирующих аутореактивные ВКР, удаляются в костном мозге за счет механизмов центральной толерантности. Зрелые В-клетки рециркулируют в кровяном русле и накапливаются в фолликулах вторичных лимфоидных органов. После стимуляции антигенами зрелые В-клетки трансформируются в В-клетки «памяти», короткоживущие или длительноживущие плазматические клетки. В-клетки «памяти» образуются в ростковых центрах и отличаются от «наивных» В-клеток по некоторым характеристикам, а именно — переключению с синтеза IgM на синтез антител IgG- и IgA-изотипов. Перекрестное связывание мембранного IgG генерирует более сильный активационный сигнал, чем IgM, что приводит к снижению активационного порога В-клеток «памяти» и быстрому образованию антитело-синтезирующих плазматических клеток. Экспрессия высокоаффинных рецепторов позволяет В-клеткам «памяти» реагировать на очень низкую дозу антигенов и выполнять функцию антиген-презентирующих клеток (АПК). Полагают, что классические АПК — дендритные клетки (ДК) — выполняют антиген-презентирующую функцию на ранней стадии иммунного ответа, а В-клетки «памяти» —

на более поздней (хронической) стадии, тем самым участвуя в прогрессировании аутоиммунных заболеваний. В-клетки «памяти» экспрессируют молекулу CD27, которая при взаимодействии с соответствующим лигандом Т-клеток (CD70) способствует дифференцировке активированных В-клеток «памяти» в плазматические клетки. В отличие от «наивных» В-клеток, В-клетки «памяти» экспрессируют своеобразный профиль «хоминг»-молекул (хемотикины и др.), способствующих оптимальному «презентированию» антигенов (и аутоантигенов) Т-клеткам в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса II. Таким образом, способность В-клеток «памяти» взаимодействовать с Т-клетками является ключевым механизмом, определяющим быстрое формирование плазматических клеток, синтез аутоантител и модуляцию функции Т-клеток. Активация В-клеток приводит к клональной экспансии и формированию короткоживущих плазматических клеток в экстрафолликулярных зонах вторичных лимфоидных тканей. В пораженных органах пациентов с ИВРЗ обнаруживаются различные субпопуляции плазматических клеток, различающиеся по фенотипу и стадиям дифференцировки. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что некоторые короткоживущие плазматические клетки экспрессируют CD20, а следовательно, «чувствительны» к действию моноклональных антител к CD20, в то время как длительноживущие плазматические клетки теряют экспрессию CD20. Поэтому деплеция В-клеток не приводит к подавлению синтеза антител к «recall» антигенам (столбнячный анатоксин, пневмококк) и некоторых типов аутоантител, характерных для ИВРЗ, например антител к рибонуклеопротеину и Sm-антигену (СКВ), антитела Ro/SS-A и La/SS-B (СШ), в то время как другие аутоантитела «чувствительны» или частично «чувствительны» к этой терапии.

Антиген-презентирующая функция В-клеток ассоциируется с синтезом широкого спектра цитокинов, играющих важную роль в регуляции Т-клеточного иммунного ответа, а различные субпопуляции В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки, синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов, которые стимулируют врожденный и приобретенный иммунитет и тем самым вносят существенный вклад в развитие хронического воспаления (табл. 1). К ним, в частности, относятся ИЛ12, активирующий Th1-клетки, ИЛ6 — Th17-клетки, ИЛ15 — CD8+ цитотоксические клетки и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) — миелоидные клетки. В то же время другие субпопуляции В-клеток (например, В-регуляторные клетки — В_{reg}) обладают «антивоспалительным» потенциалом, за счет продукции ИЛ10, ИЛ35, ТФРβ, которые блокируют Th1-, Th17-типы иммунного ответа и активацию миелоидных клеток.

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — наиболее характерное проявление ИВРЗ [9]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), вызывать разрушение клеток-мишеней (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время аутоантитела обладают специфическими «антивоспалительными» эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса. Последнее зависит как от изотипа, так и от гликозилирования Fc-фрагмента антител [10].

Таблица 1 В-клеточные цитокины и «цитокиновая» регуляция функции В-клеток

Цитокины, синтезирующиеся В-клетками		Цитокины, регулирующие функцию В-клеток	
Цитокин	Эффекты	Цитокин	Эффекты
<i>Эффекторные В-клетки</i>		ИЛ7	Развитие В-клеток, реорганизация генов иммуноглобулинов
ИФН γ	Антивирусная активность; поддержка цитотоксической активности и дифференцировка Th1-клеток; индукция экспрессии антигенов ГКГ классов I и II	ИЛ4	Пролиферация В-клеток, переключения изотипа иммуноглобулинов
ИЛ12	Индукция Th1-клеток; активация TR-клеток; созревание ДК	ИЛ6	Пролиферация В-клеток, переключения изотипа иммуноглобулинов
ФНО α	Активация «воспалительных» клеток	ИЛ10	Регуляция В-клеточного ответа
ИЛ2	Пролиферация эффекторных Т- и В-клеток; дифференцировка и пролиферация ЕК-клеток; фактор роста В-клеток и стимуляция синтеза антител; пролиферация и синтез цитокинов врожденными иммунными клетками	ИФН α	Пролиферация В-клеток, увеличение чувствительности ВКР
ИЛ4	Индукция и дифференцировка Th2-клеток; экспрессия антигенов ГКГ класса II на В-клетках	ИФН β	Пролиферация В-клеток, увеличение чувствительности ВКР
ИЛ6	Индукция острофазового ответа; дифференцировка, выживаемость и активация Т-клеток; дифференцировка В-клеток, синтез IgG, IgA, IgM; гемопоэз; остеокластогенез и костная резорбция; неоангиогенез; пролиферация фибробластов и разрежение хряща	ИФН γ	Ингибция/стимуляция пролиферации В-клеток, переключение изотипа иммуноглобулинов
		CCL28	Рекрутирование IgA+ плазматических клеток в слизистых оболочках
<i>Регуляторные В-клетки</i>			
ИЛ10	Иммуносупрессивный эффект (Т-клетки и АПК); супрессия синтеза IgG В-клетками		
ТФР β	Индукция Т-регуляторных и Th17-клеток; подавление пролиферации лимфоцитов и макрофагов		
ИЛ35	Подавление пролиферации эффекторных Т-клеток; усиление синтеза ИЛ10 и пролиферации Т _{рег}		

Примечание. ЕК-клетки – естественные киллерные клетки, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, ИФН – интерферон, ТФР – трансформирующий фактор роста, Т_{рег} – Т-регуляторные клетки.

В настоящее время роль патологической активации В-клеток в иммунопатогенезе ИВРЗ теоретически хорошо обоснована [11–13] и анти-В-клеточная терапия рассматривается как перспективное направление фармакотерапии этих заболеваний [14–19]. Разработаны и продолжают разрабатываться препараты, специфически ингибирующие функцию либо вызывающие истощение или модуляцию функциональной активности различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток. К ним в первую очередь относятся моноклональные антитела (мАТ) к CD20 и другим В-клеточным белкам (CD19 и CD22), мАТ, блокирующие активность цитокинов, которые регулируют выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRILL – В cell activating factor / a proliferation-inducing ligand), низкомолекулярные ингибиторы протеосом, специфически элиминирующие плазматические клетки, и др. (табл. 2). Более того, анти-(пан)-В-клеточная терапия весьма эффективна не только при классических В-клеточных аутоиммунных заболеваниях, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играют Т-лимфоциты, например при РА и рассеянном склерозе. Результаты клинического применения этих препаратов у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, позволили получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом. Следует иметь в виду, что в организме человека синтезируются так называемые «естественные» аутоантитела, обладающие протективной активностью, а в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия приводит к обострению аутоиммунной патологии. Эти данные подчеркивают сложность механизмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета.

В последние годы большой интерес привлекают В_{рег}, которые обладают способностью подавлять развитие аутоиммунного воспаления и поддерживать периферическую толерантность [20]. Охарактеризованы фенотипы В_{рег}, включающие субпопуляцию CD24^{high}CD27⁺ В-клеток, CD24^{high}CD38^{high} «переходные» В-клетки и др. Механизмы супрессии включают ингибицию пролиферации CD4⁺ Т-клеток, индукцию и экспансию Т_{рег}, ингибицию дифференцировки Th1-клеток, подавление активации моноцитов. Снижение супрессорной активности В_{рег} обнаружено при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с их способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и В_{рег}.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, связано с изучением препарата РТМ [21], который представляет собой химерные мАТ к CD20-антигену В-клеток. Выбор CD20-молекулы в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, проходящих в процессе созревания несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток, но не стволовых, «ранних» пре-В- и плазматических клеток. Поэтому применение РТМ не меняет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез «нормальных» антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и от-

Таблица 2 Анти-В-клеточные препараты при ИВРЗ

Препарат	Заболевания		
	РА	СКВ	Другие
<i>Анти-CD20 mAT</i>			
РТМ (Rituximab) – Мабтера® – Ацеллбия®	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	Регистрация: гранулематоз с полиангиитом микроскопический полиангиит пузырчатка Применение по незарегистрированным показаниям: ССД СШ воспалительные идиопатические миопатии антифосфолипидный синдром IgG4-ассоциированное заболевание НСV-криоглобулинемический васкулит
Окрелизумаб (Ocrelizumab, Ocrevus)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Регистрация: рассеянный склероз
Велтузумаб (Veltuzumab, Veltucyn) Обинутузумаб (Obinutuzumab, Cazyva)	Прекращение РПКИ	Фаза II	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (фаза I/II) Регистрация: хронический лимфолейкоз неходжкинская лимфома
Офатумумаб (Ofatumumab, Arzerra)			Регистрация: хронический лимфолейкоз Рассеянный склероз (фаза II)
Окаратузумаб (Ocaratuzumab)		Фаза I	
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	
<i>Анти-CD19 mAT</i>			
Инебилизумаб (Inebilizumab)			
MDX-1342	Фаза I		Рассеянный склероз – фаза I/II Оптический нейромиеелит – фаза II/III Системная склеродермия – фаза I
ХтАВ5871	Фаза II	Фаза II	
<i>Анти-BAFF mAT</i>			
Белимумаб (Belimumab, Benlysta)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-ассоциированные васкулиты – фаза III Воспалительные миопатии – фаза II/III Мембранозный гломерулонефрит – фаза II Миастения гравис – фаза II СШ – фаза II ССД – фаза II Отторжение почечного трансплантата – фаза II
Табалумаб (Tabalumab)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
Блисибимод (Blisibimod)		Фаза III	IgA-нефропатия – фаза II
<i>TACI: IgG Fc-рекомбинантный белок</i>			
Атацицепт (Atacicept)	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ IgA нефропатия – фаза II
RCT 18	Фаза III	Фаза II	

Примечание. РТМ – ритуксимаб, РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование.

существует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20-антител с В-клетками. Физиологическое значение CD20 заключается в поддержании внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (инфлюкс Ca^{2+} через клеточную мембрану), регулирующей активацию В-клеток. После связывания с CD20 РТМ индуцирует реакцию комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (КЗЦ), обусловленную кластеризацией Fc-области антител. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к почти полной (>90%) деплеции В-клеток. Однако клиническая эффективность терапии РТМ при разных ИВРЗ (и у отдельных больных) существенно различается. После прекращения лечения РТМ уровень В-клеток восстанавливается

в течение 6–10 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируют у разных пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях. Высокая эффективность РТМ при лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваниях послужила стимулом для разработки второго поколения анти-CD20-антител, которые, в отличие от РТМ, являются гуманизированными или полностью человеческими, обладают более мощными эффекторными функциями и низкой иммуногенностью [22]. Напомним, что по механизму деплеции В-клеток анти-CD20-антитела условно подразделяются на две основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) реагируют с CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток,

обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с C1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и, в меньшей степени, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связывается с C1q, но является сильным «индуктором» клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией В-клеток. Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб продемонстрировали эффективность у пациентов с СКВ, у которых имеет место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [23, 24].

Другими важными В-клеточными «мишенями» являются BAFF/APRIL. Разработка МАТ к BAFF — белилумаба (БЛМ) — связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии СКВ. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению В-клеточных цитокинов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [25, 26]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител, снижению выживаемости В-клеток, локализованных в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ.

Ревматоидный артрит

Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [27, 28] и обзорах других авторов [29]. В настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные (Европейская антиревматическая лига — EULAR) [30] и российские рекомендации [31], касающиеся терапии этого заболевания. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидных факторов (РФ) [32, 33]. Значение других сывороточных и клеточных биомаркеров для прогнозирования эффективности РТМ обсуждено в нашей предыдущей публикации [34] и обзорах других авторов [35]. Несмотря на доказанную роль АЦБ и РФ в иммунопатогенезе РА, подавление синтеза этих антител не позволяет объяснить эффективность РТМ при РА, поскольку скорость и выраженность снижения титров этих антител варьируют в широких пределах, наблюдаются не у всех пациентов и не коррелируют с эффективностью терапии. Установлено, что клинический эффект РТМ ассоциируется с низким базальным уровнем ИФН γ , коррелирует со снижением уровня CD4+ Т-клеток в периферической крови, некоторые из которых могут быть мишенями для РТМ, поскольку экспрессируют CD20. Поскольку, как уже отмечалось, В-клетки участвуют в активации Т-клеток, особенно на стадии хронического воспаления, можно предположить, что деплеция В-клеток приводит к ослаблению фор-

мирования, клональной экспансии и функции Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ. Лечение РТМ сопровождается длительной репопуляцией «наивных» В-клеток, обладающих «новым» иммунным репертуаром, по сравнению с В-клетками, подвергнутыми первоначальной деплеции, и замедлением репопуляции В-клеток памяти. Полагают, что это может приводить к подавлению созревания В-клеток, что в свою очередь блокирует «переключение» с синтеза естественных («протективных?») IgM-антител на «патогенные» IgG-аутоантитела. Таким образом, при аутоиммунных заболеваниях иммуносупрессивный эффект деплеции В-клеток может реализовываться за счет двух реципрокных механизмов: элиминации аутореактивных В-клеток, синтезирующих «патогенные» IgG-аутоантитела и образование В_{рег}. Другой механизм действия РТМ связан с модуляцией им гликозилирования аутоантител. Напомним, что развитие аутоиммунных заболеваний характеризуется преимущественным синтезом «воспалительных» IgG-аутоантител, характеризующихся низким гликозилированием Fc-, а возможно, и Fab-фрагментов. Снижение гликозилирования общего IgG и IgG АЦБ ассоциируется с развитием РА у пациентов, имеющих риск развития заболевания (воспалительная артралгия), и коррелирует с активностью заболевания [36]. Установлено, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних стадиях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ [36, 37]. По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22 и, накапливаясь в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов, подавляют экспрессию фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, индуцирующего формирование «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [38]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток — орфанного рецептора, связанного с ретиноевой кислотой γ t (retinoic acid related orphan receptor), ИЛ22 и числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [39]. По данным других исследований, ИЛ17+ ДК и CD4+ Th17-клетки экспрессируют CD20, по крайней мере в ткани слюнных желез у пациентов с БШ [40]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФН γ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза низко гликозилированных «антивоспалительных» аутоантител.

Получены данные, создающие теоретические предпосылки для применения РТМ с целью первичной профилактики РА у пациентов с высоким риском развития этого заболевания — при так называемой «клинически подозрительной артралгии» [41, 42]. По данным многоцентрового РПКИ PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy In the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ и РФ, однократная инфузия РТМ достоверно замедляет развитие РА [43]. В целом представленные выше данные обосновывают применение РТМ с целью первичной профилактики развития аутоиммунной патологии у пациентов с высоким риском развития РА, а возможно, и других ИВРЗ.

Системные васкулиты

Системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), – гетерогенная группа тяжелых системных аутоиммунных заболеваний, включающих гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [44]. РТМ зарегистрирован для лечения ГПА и МПА [45]. Предпосылками для применения РТМ при АНЦА-СВ являются следующие факторы: активация В-клеток ассоциируется с активностью васкулита; эффективность циклофосфида (ЦФ) при АНЦА-СВ во многом определяется анти-В-клеточными эффектами; анти-В-клеточная терапия подавляет синтез патогенных АНЦА [13, 46].

За последние 10 лет было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; табл. 3) и открытых клинических исследований, свидетельствующих об эффективности РТМ в качестве компонента индукционной и/или поддерживающей терапии у пациентов с недостаточной эффективностью ГК и иммуносупрессивных препаратов (в первую очередь ЦФ) у пациентов с АНЦА-СВ [47].

В многоцентровое РКИ RAVE (The Rituximab Versus Cyclophosphamide for AAV) были включены пациенты с рецидивирующим или впервые диагностированным АНЦА-СВ [48–50]. Все пациенты получали высокие дозы ГК с быстрой их отменой и РТМ (375 мг/м² 4 инфузии с интервалом 1 нед) или ЦФ (2 мг/кг перорально), а затем поддерживающую терапию азатиоприном (АЗА). РТМ не уступает по эффективности ЦФ в отношении индукции ремиссии. Частота развития ремиссии на фоне лечения РТМ (64%) была выше, чем ЦФ (53%; $p=0,09$), особенно в подгруппе пациентов с рецидивирующим течением заболевания (66% vs 44%; $p=0,01$) и у пациентов, положительных по антителам к протеиназе 3 (анти-ПР3). Примечательно, что увеличение титров анти-ПР3 ассоциируется с увеличением риска обострения заболевания, в первую очередь у пациентов с поражением почек и альвеолярными геморрагиями [51]. По данным открытой фазы этого исследования, курс терапии РТМ не уступал по эффективности стандартной иммуносупрессивной терапии (АЗА) в отношении поддержания ремиссии [52]. В исследовании RITUXVAS (Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis) [53, 54] было показано, что РТМ (375 мг/м² 4 инфузии с интер-

валом 1 нед) в комбинации с двумя курсами пульс-терапии ЦФ с последующей терапией низкими дозами ГК (5 мг/сут) не превосходит по эффективности стандартную терапию внутривенным ЦФ в отношении частоты индукции ремиссии (почечной и легочной) через 12 мес (76% против 82%; $p=0,77$). Частота инфекционных осложнений в сравниваемых группах не различались. Эти данные свидетельствуют о том, что РТМ может быть альтернативой ЦФ в отношении индукции ремиссии у пациентов с тяжелым течением АНЦА-СВ, в том числе с поражением почек. При использовании стандартной терапии большинство пациентов достигают ремиссии в течение 3–6 мес, но более чем у половины из них впоследствии развивается обострение, риск которого выше при ГПА, чем при МПА и при обнаружении анти-ПР3 [55]. Один курс РТМ позволяет индуцировать ремиссию у большинства пациентов с АНЦА-СВ, но не снижает риск развития обострений [54]. По завершении поддерживающей терапии частота обострений достигает 40% после последней инфузии РТМ (в среднем через 34,4 мес) [56]. Хотя репопуляция В-клеток и увеличение титров АНЦА предшествуют развитию обострений, клиническое значение этих биомаркеров до конца не ясно. В отличие от СКВ, при которой развитие обострений ассоциируется с репопуляцией СВ27+ В-клеток памяти, при АНЦА-СВ в этот период отмечается снижение уровня CD5+ В-регуляторных клеток [57]. В отсутствие доступных прогностических биомаркеров особый интерес представляют данные РКИ MAINRITSAN [58, 59], в котором пациентам, получившим индукционную терапию ЦФ, назначали низкие дозы РТМ (2 дозы по 500 мг в первые 6 мес, а затем 500 мг каждые 6 мес) или АЗА в качестве поддерживающей терапии. Частота развития обострений (в течение 28 мес) в группе РТМ (5%) была достоверно ниже, чем в группе АЗА (29%; $p=0,002$), а частота НЛР была сходной. В процессе длительного наблюдения пациентов было показано, что РТМ превосходит АЗА в отношении поддержания ремиссии в течение 5 лет наблюдения (57,9 и 37,2%; $p=0,012$). В настоящее время проходит исследование RATIZAREM (Rituximab Vasculitis Maintenance Study), целью которого является сравнение эффективности поддерживающей терапии РТМ (1 г каждые 4 мес) и АЗА у пациентов, у которых была достигнута ремиссия с использованием индукционной терапии РТМ [60]. Представляются важными результаты исследования MAINRITSAN2, в котором оценивался опти-

Таблица 3 Результаты контролируемых исследований РТМ при АНЦА-СВ

Исследование	RAVE [48–50]	RITUXIVAS [51, 52]	MAINRITSAN [53, 54]
Число пациентов (рандомизация)	297 (1:1)	44 (3:1)	118 (1:1)
ГПА/МПА/ПВ, %	76/24/0	50/36/0	76/20/4
поражение почек, %	66	100	70
впервые диагностированный, %	49	100	70
Лечение:			
индукция (у всех – ПРЕД)	РТМ 375 мг/м ² (0, 7, 14, 21-й дни) против ЦФ п/о	РТМ 375 мг/м ² (0, 7, 14, 21-й дни) + ЦФ в/в (0-й и 14-й дни) против ЦФ в/в + ПРЕД	ЦФ в/в
поддерживающая терапия	В группе РТМ без поддерживающей терапии против АЗА	В группе РТМ без поддерживающей терапии против АЗА	РТМ 500 мг (0, 14-й дни, 6, 12, 18 мес)
Результаты	Ремиссия без ГК: 64% (РТМ) против 54% (ЦФ – АЗА) через 6 мес; 39 и 33% через 18 мес. РТМ лучше при рецидивирующем течении заболевании ($p=0,01$)	Ремиссия через 12 мес: 76 (РТМ) 82% (ЦФ – АЗА)	Большие обострения через 28 мес: 5% (РТМ) и 29% (АЗА) ($p=0,002$)

Примечание. RAVE – Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis, RITUXIVAS – Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, MAINRITSAN – Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis; ПРЕД – преднизолон, п/о – перорально, в/в – внутривенно.

мальный промежуток времени введения РТМ для поддержания ремиссии на основе анализа биомаркеров (репопуляция В-клеток или увеличение титров АНЦА) [61]. Установлено, что в группе пациентов, которым РТМ назначали через каждые 6 мес, отмечена более низкая (хотя и не достоверно) частота обострений (9,9%), чем в группе пациентов, у которых назначение РТМ основывалось на динамике биомаркеров (17,3%; $p=0,22$). Результаты ретроспективного анализа пациентов с АНЦА-СВ, которые в течение 2 лет получали поддерживающую терапию РТМ через фиксированные промежутки времени, свидетельствуют об эффективности этого подхода к поддерживающей терапии [62]. В серии открытых клинических исследований продемонстрирована эффективность РТМ в отношении органных проявлений АНЦА-СВ, в том числе некротизирующего склерита [63], легочных гранулем [64], при ЭГПА [65–68], у пациентов, резистентных к терапии ЦФ и другими иммуносупрессивными препаратами [69–76], а также комбинированной индукционной терапии РТМ и ЦФ [77]. Важно, что на фоне терапии РТМ концентрация «патогенных» IgG АНЦА снижается в большей степени, чем уровень общего IgG [78].

По собственному опыту (табл. 4–6) лечения 58 больных ГПА и 35 пациентов с МПА, которых объединяла высокая активность заболевания (у 32% BVAS ≥ 20 баллов), тяжелые органные поражения [у 24% – гломерулонефрит

(ГН) быстро прогрессирующего течения], резистентность к стандартной терапии (у 39% – рефрактерное течение АНЦА-СВ), противопоказания для терапии цитостатиками или их непереносимость (у 27%), применение РТМ в большинстве случаев позволило добиться ремиссии (93%), в том числе у 10 (11%) больных – с отменой ГК [79, 80]. Уменьшилось число пациентов, получающих цитостатики: 43%, преимущественно микофенолата мофетил (ММФ) и АЗА. Лечение повторными курсами РТМ, которые назначали 82% пациентов (как правило, в редуцированной дозе 500 мг с интервалом 4–12 мес), способствовало устойчивой полной деpleции циркулирующих CD20+ В-клеток и длительной клинико-иммунологической ремиссии. Частота рецидивов АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 11%. Несмотря на тяжелое и/или осложненное течение АНЦА-СВ в большинстве случаев, общая летальность за период наблюдения 37 (1–96) мес составила 11%, при быстро прогрессирующем ГН – 27%. Применение РТМ было высокоэффективно у всех 10 больных ЭГПА, среди которых у трех (30%) присутствовала высокая активность заболевания (BVAS >20 баллов), у шести (60%) – выраженная полинейропатия, а у двух (20%) – тяжелое поражение сердца. Полный (хороший) ответ отмечен в 9 из 10 случаев ЭГПА, как при АНЦА-ассоциированном, так и при АНЦА-негативном вариантах заболевания, случаи летального исхода отсутствовали. В 60% случаев (у 6 из 10 пациентов)

Таблица 4 Характеристика больных ИВРЗ (n=511), получивших лечение РТМ

Параметры	АНЦА-СВ		СКВ	ССД	БШ/СШ	IgG4-СЗ	КГВ
	ГПА и МПА	ЭГПА					
Число больных	103	10	167	90	100	34	21
	93 (58 – ГПА, 35 – МПА)	10 (4 – АНЦА+, 6 – АНЦА-)					
Доля женщин, %	56	90	92	75	97	60	52
Возраст, годы*	45 (16–77)	50 (24–71)	41 (18–52)	47 (17–71)	42 $\pm$ 12,2	47,4 $\pm$ 15,9	53,6 $\pm$ 29
Длительность болезни, мес*	14 (2–288)	11 (1–180)	18 (2–47)	70 (7–264)	90 (36–168)	24 (6–60)	72 (3–96)

Примечание. * – данные представлены в формате: медиана, в скобках – минимум – максимум либо $M\pm\sigma$ (здесь и в табл. 5), КГВ – криоглобулинемический васкулит.

Таблица 5 Клиническая эффективность РТМ у больных с ИВРЗ (n=511)

Параметры	АНЦА-СВ		СКВ	ССД	БШ/СШ	IgG4-СЗ	КГВ
	ГПА и МПА	ЭГПА					
Число больных	103	10	167	90	100	34	21
	93	10					
Число курсов РТМ, доля больных, %:							
один	18	–	58	14	–	6	10
два	17	20	24	13	–	–	14
три и более	65	80	18	73	100	94	76
Средняя суммарная доза РТМ за период наблюдения, г*	3 (0,5–8)	3 (1,5–5,5)	2,4 (1,8 $\pm$ 0,8)	2,9 (0,5–6)	5,5 $\pm$ 1,5	4 $\pm$ 1,5	4,7 $\pm$ 3,8
Длительность наблюдения после первого курса РТМ, мес*	37 (1–96)	32 (9–90)	38 (12–67)	27 (12–42)	58 (24–96)	25 (3–60)	52 (6–108)
Клинический эффект, число больных, %:							
полный (хороший)	93	90	49	70	92,5	77	71
неполный	6	10	32	24	6,5	23	29
без ответа	1	0	19	6	1	–	–
Средняя доза ГК, мг/сут*:							
до лечения РТМ	30 (5–60)	20 (7,5–50)	28 (15–40)	12 (0–25)	7,5 (0–40)	10 (2,5–40)	4,4 (0–24)
после лечения РТМ	5 (0–10)	7,5 (5–10)	7,5 (5–15)	9 (0–15)	1,25	0,5	1,5 (0–4)
Иммуносупрессанты, число больных, %:							
до лечения РТМ	72	90	65	43	44	40	38
после лечения РТМ	43	70	46	50	8	10	5

Таблица 6 НЛР на фоне лечения РТМ при ИВРЗ

Осложнения	АНЦА-СВ (n=103)		СКВ (n=167)	ССД (n=90)	БШ/СШ (n=100)	IgG4-СЗ (n=34)	Криов (n=21)
	ГПА и МПА (n=93)	ЭГПА (n=10)					
Инфузионные реакции в том числе тяжелые, n (%)	8 (9) 0	2 (20) 1 (10) – бронхоспазм	7 (4) 1 (0,6)	2 (2) 1 (1) – бронхоспазм	10 (10) 1 (1)	1 (3) –	5 (24) –
Всего больных с тяжелыми НЛР, n (%) в том числе серьезные инфекции	24 (26) 10 (11)	4 (40) 1 (10)	23 (14) 17 (10)	2 (2)	5 (5)	1 (3)	1 (5)
Другие серьезные НЛР, n (%)	4 (4) – тромбоз 9 (10) – нейтропения	1 (10) – тромбоз 2 (20) – нейтропения	5 (3) – нейтропения				
Число умерших за период наблюдения, n (%)	10 (11)	–	8 (5)	5 (6)	2 (2)	–	3 (14)

констатирована полная ремиссия ЭГПА на фоне снижения дозы преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут. Частота рецидива ЭГПА после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 30%.

В серии открытых исследований и клинических наблюдений продемонстрирована эффективность РТМ у пациентов с тяжелым течением пурпуры Шенлейна–Геноха, с поражением почек, у резистентных к ГК и ЦФ, у детей и взрослых [81–88].

Многочисленные исследования посвящены изучению эффективности РТМ при КГВ, связанном с носительством вируса гепатита С (ВГС–КГВ) [89–98]. D. Roccatello и соавт. [99] обобщили данные основных исследований (16 открытых и трех РКИ), посвященных эффективности и безопасности РТМ при КГВ, в которые было включено более 400 пациентов (треть пациентов получали монотерапию РТМ, а остальные – РТМ в комбинации с другими иммуносупрессивными или противовирусными препаратами). Основными показаниями для назначения РТМ были поражение кожи (васкулит, пурпура или язвы – 62%), нейтропения (58%) и поражение почек (33%). Полная ремиссия отмечена у 68%, частичная – у 14%, отсутствие эффекта имело место у 10% пациентов. Среди пациентов с поражением почек полная ремиссия отмечена у 57%, частичная – у 29%, отсутствие эффекта – у 40% пациентов. В РКИ M.C. Sneller и соавт. [89] было включено 24 пациента с ВГС–КГВ с недостаточной эффективностью стандартной иммуносупрессивной и противовирусной терапии. Через 6 мес развитие ремиссии отмечено у 10 (83,3%) пациентов, получивших РТМ (375 мг/м², еженедельно в течение 4 нед), и только у одного пациента (8%) в группе контроля. В течение последующих 6 мес у 6 из 10 пациентов в группе РТМ отмечено сохранение ремиссии, у 4 – развилось обострение, которое успешно контролировалось на фоне повторного курса РТМ. Отмечен стероид-сберегающий эффект терапии РТМ [89, 92]. Лечение РТМ в отношении индукции ремиссии и снижения частоты обострений было более эффективным у пациентов, не получавших предшествующей иммуносупрессивной терапии [89]. Применение РТМ не сопровождалось реактивацией вирусной инфекции [89, 92]. По данным F. Dammasco и соавт. [94], лечение ВГС–КГВ с использованием протокола PIRR (Pegylated Interferon, Ribavirin, Rituximab) в качестве стартовой терапии более эффективно в отношении поражения почек, кожи и нейтропатии, чем терапия пегилированным ИФН α (ПЕГ–ИФН) и рибавирином. Полная ремиссия имела место у 54,5% пациентов, получавших лечение согласно протоколу PIRR, и у 33,3% пациентов в группе противовирус-

ной терапии. Эффективность РТМ выше при комбинации с ПЕГ–ИФН и рибавирином [90, 93, 94]. Частота вирусологической ремиссии у пациентов группы PIRR составила 55%. Имеются данные об успешном применении РТМ у пациентов с тяжелыми рефрактерными к стандартной терапии формами ВГС–КГВ и коморбидными заболеваниями, такими как цирроз печени и лимфома [95–100].

По собственному опыту (см. табл. 3 и 4) применения РТМ у 21 больного КГВ, среди которых у 81% присутствовал I генотип ВГС, у 38% – цирроз печени, во всех случаях лечение было эффективно, у 71% наблюдался полный (хороший) ответ, у 29% – улучшение. Частота летальных исходов составила 14% при длительности наблюдения 52 (6–108) мес, во всех трех случаях смерть наступила из-за декомпенсации цирроза печени. Следует отметить, что группа КГВ характеризовалась тяжелым течением с высокой активностью заболевания, во всех случаях отмечалась пурпура, у 81% – периферическая полинейропатия (у 38% вялый периферический пара/тетрапарез на фоне тяжелой аксонально-демиелинизирующей полинейропатии), у 43% – ГН (в 8 из 9 случаев подтвержденный морфологически), у 33% – язвенно-некротическое поражение кожи, нередко тяжелое, вплоть до гангрены всех пальцев кистей рук. До назначения РТМ 29% пациентов получали противовирусную терапию ИФН (пятеро из них – ПЕГ–ИФН) без достижения устойчивого вирусологического ответа с обострением проявлений системного васкулита в 5 из 6 случаев. В периоды между курсами РТМ 24% пациентов получали противовирусную терапию, во всех случаях с положительным эффектом. У одного больного после завершения противовирусной терапии с достижением ремиссии ВГС–КГВ лечение РТМ было прекращено.

Системная красная волчанка

СКВ – системное органонеспецифическое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [101, 102], которое патогенетически связано с патологической активацией В-клеток [103–107].

РТМ широко и с большим успехом используется при СКВ в клинической практике [108] и включен в международные [109–113] и российские [31] рекомендации по лечению этого заболевания. В то же время результаты РКИ противоречивы. В двух РКИ – EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) [114, 115], в кото-

рое вошли пациенты с активной СКВ без поражения почек, и LUNAR (Lupus Nephritis Assesment with Rituximab) [116] – с волчаночным нефритом (ВН), «первичные конечные точки», отражающие эффективность терапии, достигнуты не были (табл. 7). По мнению экспертов, отрицательные результаты этих РПКИ связаны с несовершенством протоколов (характер сопутствующей терапии, ее длительность, гетерогенность пациентов), индексов, использующихся для оценки эффекта лечения, и некоторыми други-

ми факторами [117]. В пользу эффективности РТМ свидетельствует положительная динамика иммунологических маркеров СКВ (нормализация С3- и С4-компонентов комплемента, снижение титров антител к ДНК) и уменьшение потребности в назначении иммуносупрессивной терапии. Примечательно, что, по данным ретроспективного анализа исследования LUNAR, эффективность терапии РТМ ассоциировалась с полной деплецией В-клеток в периферической крови [118].

Таблица 7 Результаты основных клинических исследований РТМ при СКВ

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
J.T. Merrill и соавт. [114]	РКИ (2:1)	257 (активная СКВ)	РТМ 1 г или ПЛ; 1, 15, 168, 182-й дни	Внепочечные проявления (p>0,05)
B.H. Rovin и соавт. [116]	РКИ (1:1)	144 (активная СКВ)	РТМ 1 г или ПЛ; 1, 15, 168, 182-й дни	Поражение почек (p>0,05) Снижение уровня анти-дсДНК и увеличение – С3/С4-компонентов комплемента
M.J. Leandro и соавт. [119]	Проспективное открытое	24 (активная СКВ)	РТМ 1 г, ЦФ, МП	Снижение уровня BILAG, анти-дсДНК, увеличение – С3-компонента
T.Y. Lu и соавт. [120]	Ретроспективное	50	То же	BILAG: ремиссия – 42%, частичная ремиссия – 47% Снижение уровня анти-дсДНК и увеличение – С3-компонента комплемента
C. Diaz-Lagares и соавт. [121]	Ретроспективное многоцентровое, регистр	165 (ВН)	РТМ + ГК, ЦФ, ММФ	Через 6 и 12 мес: ремиссия – 42% частичная ремиссия – 47% отсутствие эффекта – 33% Через 12 мес – снижение протеинурии, креатинина Лучший эффект при типе III ГН
M.B. Condon и соавт. [122]	Когортное проспективное наблюдательное	50 (ВН)	РТМ 1 г + МП 500 мг 1 раз в 2 нед	Через 52 нед: эффект – 90% полная лабораторная ремиссия – 52% у 22 пациентов – обострение через 61,6 (2–112) нед
M. Witt и соавт. [123]	Ретроспективное многоцентровое, регистр	85 (активная СКВ)	РТМ: 1 г 1 раз в 2 нед Повторные курсы	Полный ответ – 46,8% Частичный ответ – 34,2% Нет эффекта – 19,0% SLEDAI – снижение с 12,2 до 3,3 Положительная динамика клинических проявлений, иммунологических показателей
D. Albert и соавт. [124]	Проспективное многоцентровое	24 (умеренная активность СКВ без иммунодепрессантов)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Улучшение SLEDAI (52 нед) у 70%
C. Lindholm и соавт. [125]	Ретроспективное одноцентровое	26 (нефрит, гематологические нарушения), рефрактерные к стандартной терапии	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед	Полный или частичный ответ у 11 из 17 пациентов с ВН. Нормализация гематологических показателей у 5 из 10 пациентов с цитопенией
M. Ramos-Casals и соавт. [126]	Многоцентровое, регистр	107 (рефрактерны к стандартной терапии)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед или 375 мг/м ² (4 инфузии с интервалом 1 нед)	Полный ответ – 47% Частичный ответ – 34% Эффект отсутствует – 24%
E.M. Vital и соавт. [127]	Открытое одноцентровое	39 (активная СКВ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Полный клинический эффект – 51% Частичный клинический эффект – 31% Обострение через 6–18 мес – 50%
A. Fernandez-Nebro и соавт. [128]	Ретроспективное многоцентровое	116 (активная СКВ, резистентная к стандартной терапии)	Разные схемы применения РТМ	Через 6 мес: полный ответ – 17% частичный ответ – 44% всего эффект терапии – 77% обострение – 38%
B. Terrier и соавт. [129]	Наблюдательное проспективное	136 (активная СКВ)	Разные схемы применения РТМ	Положительная динамика SELENA-SLEDAI – 71% Обострение – 41% Хороший эффект при повторном введении РТМ – 91%
L.F. Pinto и соавт. [130]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	42 (активная СКВ, рефрактерная к стандартной терапии)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Через 12 мес (протеинурия): полная ремиссия – 28% частичная ремиссия – 36% Через 12 мес (креатинин): полная ремиссия – 12,5% частичная ремиссия – 33%: стероид-сберегающий эффект

Продолжение табл. 7

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
C.R. Wang и соавт. [131]	Ретроспективное одноцентровое	63 (СКВ с АФС), PTM – 6 пациентов	PTM 1 г 1 раз в 2 нед	Отсутствие рецидивов тромбоза, снижение активности СКВ (SLEDAI-2K)
E.M. McCarthy и соавт. [132]	Регистр BILAGBR	261 (активная СКВ)	PTM 1 г 1 раз в 2 нед	Через 6 мес – положительная динамика BILAG ($p<0,0001$) и SLEDAI-2K ($p<0,001$). В целом эффект у 49% пациентов
B. Gracia-Tello и соавт. [133]	Проспективное	16 (ранняя СКВ)	PTM 1 г 1 раз в 2 нед	Тенденция к снижению частоты обострений, уменьшение титров анти-дсДНК, СОЭ, увеличение концентрации С3-компонента комплемента Снижение кумулятивной дозы ГК ($p=0,01$)
N. Chavarot и соавт. [134]	Ретроспективное многоцентровое	15 (мембранозный ВН)	PTM 1 г 1 раз в 2 нед Низкие дозы ГК и ГХ	Ремиссия 87%
R. Aguiar и соавт. [135]	Ретроспективное одноцентровое	115	Разные схемы применения PTM	Полный ответ – 40% Частичный ответ – 36,5% Увеличение уровня С3-компонента комплемента – 25%, снижение анти-дсДНК – 33,5%
S. Iwata и соавт. [136]	Одноцентровое ретроспективное	63	PTM 500 мг или 1 г 2–4 цикла	Полный эффект – 60% Частичный эффект – 25% Отсутствие эффекта – у 8,8%
A.B. Торгашина и соавт. [137]	Одноцентровое проспективное	18 (ВН)	Разные схемы применения PTM	Через 12 мес: в целом эффективность у 68%, полная ремиссия у 7 пациентов, снижение SLEDAI-2K ($p<0,05$), уменьшение индекса морфологической активности при биопсии почек ($p=0,027$)
M.E. Tsanyan и соавт. [138]	Одноцентровое проспективное	97 (активная СКВ) 6 лет наблюдения	PTM (разные схемы)	Эффективность терапии – 87%: Полная ремиссия – 56% Частичная ремиссия – 28%

Примечание. ГХ – гидроксихлорохин; дсДНК – двуспиральная ДНК; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group Index.

Установлена эффективность терапии PTM у пациентов с тяжелым течением СКВ (см. табл. 7), резистентным к стандартной терапии ГК и иммунодепрессантами: ВН, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) [139–145], нейропсихические проявления [146, 147], антифосфолипидный синдром (АФС) [131, 148], в том числе катастрофический [149], синдром активации макрофагов [101], легочные геморрагии [148, 151, 152], волчаночный миокардит [148], тяжелое поражение кожи [153]. На фоне лечения PTM отмечено быстрое улучшение показателей качества жизни (SF-36 и FACIT-Fatigue; $p=0,031$ и $p=0,007$ соответственно) через 3 мес, EQ-5D через 6 мес ($p=0,016$) и HAQ-DI через 3 мес ($p=0,033$) [154]. В серии исследований продемонстрирована высокая эффективность терапии PTM при ювенильной СКВ [155–157].

Данные метаанализа [158] подтверждают эффективность терапии PTM при СКВ в целом и при наиболее тяжелом и прогностически неблагоприятном осложнении СКВ – ВН. В метаанализ было включено 22 исследования, посвященных оценке эффективности PTM у 866 пациентов с рефрактерным течением СКВ, 10 исследований – у 223 пациентов с рефрактерным ВН и одно исследование, включавшее 10 пациентов с нейропсихическими проявлениями СКВ [119, 120, 123–130, 138, 159–177]. В целом, «общий», «полный» или «частичный» эффект имел место у 72; 46 и 32% пациентов соответственно, отмечены значительное снижение активности СКВ по индексу SLEDA (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG (British Isles Lupus Activity Group; $p<0,0001$ в обоих случаях), дозы ГК ($p<0,001$) у пациентов с СКВ как без ВН, так и с ВН, и протеинурии ($p=0,07$) у пациентов с ВН.

Учитывая вариабельность клинической эффективности PTM при СКВ, большое значение может иметь изучение клинических, генетических и иммунологических факторов, позволяющих прогнозировать эффективность терапии [178]. Данные метаанализа, в который было включено 16 исследований [114, 115, 125–128, 159, 179–187], свидетельствуют об их недостаточно высоком «качестве» и не позволили выявить достоверной связи между «ответом» на лечение PTM, клиническим фенотипом, тяжестью заболевания, базальными уровнями антител к экстрагируемому ядерному антигену, анти-Ro/SS-A и полиморфизмом генов «провоспалительных» цитокинов. Таким образом, проблема персонализированной терапии PTM при СКВ остается открытой.

В то же время имеются данные о связи между клинической эффективностью PTM при СКВ и развитием полной деплеции В-клеток по данным высокочувствительной цитофлюориметрии [23, 127]. Примечательно, что у пациентов с СКВ, у которых имеет место место резистентность к PTM, ассоциирующаяся с отсутствием деплеции В-клеток (или развитием аллергических реакций), весьма эффективны анти-В-клеточные препараты второго поколения (окрелизумаб и офатумумаб) [23, 24].

Собственный опыт применения PTM при СКВ включил 167 больных (см. табл. 3 и 4), из которых у 49% присутствовал ВН (у 85% с протеинурией, превышавшей 0,5 г/л), у 65% отмечалось снижение концентрации С3-компонента комплемента, медиана SLEDAI-2K составляла 19 (12–24) баллов, несмотря на использование до назначения PTM иммуносупрессантов в 65% случаев. Применение PTM позволило в 49% случаев СКВ добиться полного (хорошего) ответа, а у 32% пациентов – неполного ответа. При этом летальность составила 5% за период наблюдения 38 (12–67) мес.

Антифосфолипидный синдром

Достоин интереса применение РТМ при АФС, который представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности, патогенетически связанными с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [188]. D. Kumaг и R.A.S. Roubey [189] обобщили результаты применения РТМ у 21 пациента с АФС. У 18 пациентов отмечены венозные тромбозы, у 9 — артериальные, включая транзиторные ишемические атаки, а тромбоцитопения — у 11 пациентов. У 5 пациентов отмечено развитие катастрофического АФС. На фоне лечения РТМ клинический эффект зарегистрирован у 19 из 21 пациента. У двух пациентов наблюдался рецидив: в одном случае — венозного тромбоза, в другом — тромбоцитопении. Отсутствие эффекта отмечено только у двух пациентов, один из которых (с катастрофическим АФС) умер. У всех обследованных в динамике пациентов (n=12) отмечено снижение титров аФЛ. Примечательно, что у пациентов с тромбоцитопенией снижение титров аФЛ на фоне терапии РТМ коррелировало с нормализацией уровня тромбоцитов. По данным проспективного пилотного исследования RITAPS (RITuximab in APS) фазы II (длительность 12 мес) [190], в которое вошли 12 пациентов, применение РТМ позволяет контролировать некоторые так на-

зываемые «некритериальные» проявления АФС, в первую очередь гематологические (тромбоцитопения), кожные язвы, несмотря на отсутствие динамики титров аФЛ [191]. Имеются данные об эффективности РТМ при так называемом катастрофическом АФС [192, 193]. Среди 20 пациентов, получавших лечение РТМ, выздоровление отмечено у 16 (80%), однако 4 пациента умерли. Сходные данные об эффективности РТМ у пациентов с катастрофическим АФС (первичном или в сочетании с СКВ) приводят другие исследователи [131, 148, 149, 194–196].

Системная склеродермия

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе ССД [11, 197], что создает теоретические предпосылки применения анти-В-клеточной терапии при этом заболевании. По данным ранних исследований, РТМ подавляет развитие кожного фиброза у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» [198]. В дальнейшем были получены данные об эффективности РТМ в отношении поражения легких, кожного фиброза, а также артрита и кальциноза при ССД (табл. 8). Материалы ретроспективного анализа 53 пациентов, получавших терапию РТМ, показали достоверную положительную динамику mRSS через 6 мес (p=0,007) и через 12 мес (p=0,008), увеличение FVC (p=0,0001), DLCO (p=0,004) через 12 мес [210].

Таблица 8 Результаты основных клинических исследований РТМ при ССД

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
R. Lafyatis и соавт. [199]	Открытое наблюдательное	15 (дССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Отсутствие динамики mRSS (6 мес) Стабилизация PFT, поражения внутренних органов, деплеция В-клеток в коже, умеренное снижение уровня аутоантител
S. Bosello и соавт. [200]	Открытое	9 (ССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Уменьшение кожного счета, индекса активности и индекса тяжести заболевания (через 6 мес) Снижение концентрации ИЛ6 Деплеция В-клеток (n=7)
D. Daoussis и соавт. [201]	Открытое	8 (дССД с ИЗЛ)	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед	2 года наблюдения: улучшение функции легких (PFT и HRCT) и кожи (mRSS и число миофибробластов)
V. Smith и соавт. [202]	Открытое	8 (дССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	24 нед наблюдения: снижение счета кожного склероза, деплеция В-клеток
V. Smith и соавт. [203]	Открытое	8 (дССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед; повторный курс через 6 мес	2 года наблюдения: снижение mRSS, активности (DAS), стабилизация поражения внутренних органов, деплеция В-клеток
F.C. Moazedi-Fuers и соавт. [204]	Открытое	5 (ССД с ИЗЛ, не отвечающие на ЦФ)	РТМ 500 мг дважды, затем каждые 3 мес в течение года	Снижение mRSS Увеличение DLCO и FVC Уменьшение легочного фиброза (3 пациента) Заживление дигитальных язв
D. Giuggioli и соавт. [210]	Открытое	10 (ССД)	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед; несколько циклов	6–72 мес наблюдения: снижение mRSS (6 мес) улучшение других кожных проявлений (гиперпигментация, кальциноз, зуд), артрита ИЗЛ: стабилизация (n=6), ухудшение (n=2) Снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов
D. Daoussis и соавт. [205]	Рандомизированное	14 (ССД)	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед; затем через 24 нед в комбинации со стандартной терапией (n=8) Стандартная терапия (n=6)	Через 1 год: положительная динамика FVC, DLCO и поражения кожи
S. Jordan и соавт. [207]	Случай-контроль, регистр	88 (ССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед (n=63) Контроль (n=25)	Снижение mRSS (больше в группе РТМ) FVC без динамики

Продолжение табл. 8

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
S.L. Bosello и соавт. [208]	Открытое	29 ДССД с или без ИЗЛ	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед (при необходимости повторные курсы)	Длительность наблюдения 70 мес: улучшение кожного счета, активности и тяжести (через 12 мес), увеличение FVC и TLC, стабилизация DLCO, стабилизация HRCT (80% пациентов)
D. Daoussis и соавт. [209]	Открытое многоцентровое	51 (ССД с ИЗЛ)	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед (n=33) стандартная терапия (n=18)	Длительность наблюдения в среднем 2 года: увеличение FVC (через 2 года и в течение 7 лет), улучшение mRSS (в течение всего периода наблюдения)
M. Thiebaut и соавт. [210]	Открытое	39 (ССД)	Разные схемы применения РТМ (n=13) Стандартная терапия (n=26)	Положительная динамика DLCO (p=0,05), FVC (p=0,003) по сравнению с контролем
A. Sari и соавт. [211]	Открытое ретроспективное	14 (ССД и ИЗЛ)	Разные схемы применения РТМ	Длительность наблюдения 15 мес: увеличение FVC (p=0,065), стабилизация HRST (n=7), стабилизация mRSS
K. Melsens и соавт. [212]	Открытое	17 (ДССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Длительность наблюдения 24 нед: улучшение mRSS (p<0,0001), снижение DAS (p<0,0001), стабилизация поражения внутренних органов
M. Boonstra и соавт. [213]	РПКИ	16 (ранняя ССД)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед (n=8) ПЛ (n=8)	Длительность наблюдения 24 нед: тенденция к улучшению FVC и выраженности поражения легких В группе РТМ: отсутствие различия в динамике кожного счета, депрессия В-клеток
G. Lepri и соавт. [214]	Открытое	23 (ССД с ИЗЛ)		Длительность наблюдения 24 нед: стабилизация функции легких
V.S. Vilela и соавт. [215]	Открытое	10 (ДССД с ИЗЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Улучшение кожных проявлений Стабилизация функции легких
M. Elhai и соавт. [216]	Открытое, когортное	254 (58% с ИЗЛ); исторический контроль 9575 пациентов	Разные схемы применения РТМ	Улучшение кожных проявлений, снижение дозы (или отмена) ГК; исходы были лучше при комбинированной терапии РТМ и ММФ; достоверное улучшение FVC и DLCO по сравнению с контролем не отмечено

Примечание. ПЛ – плацебо, ДССД – диффузная форма системной склеродермии, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, mRSS – modified Rodnan skin score, FVC – forced vital capacity, DLCO – diffusion capacity for carbon monoxide, HRST – High-Resolution Computed Tomography, TLC – total lung capacity, PFT – Pulmonary function tests.

В собственной группе из 90 больных ССД (см. табл. 3 и 4) с длительностью наблюдения от 12 до 42 мес ведущими клиническими проявлениями были ИЗЛ и кардиопатия [217–219]. Подавляющее число пациентов в результате лечения РТМ отметили улучшение общего состояния (у 70% – хороший ответ, у 24% – улучшение) с уменьшением выраженности одышки и кашля, что сопровождалось нормализацией форсированной жизненной емкости легких и стабилизацией диффузионной способности легких. В группе пациентов с ССД в сочетании с ИЗЛ (n=72) хороший эффект терапии отмечен у 52 (73,2%) пациентов, удовлетворительный – у 16 (22,6%) пациентов, эффект отсутствовал у 3 (4,2%) пациентов. FVC увеличилась с $77,35 \pm 19,9$ до $82,6 \pm 20,7\%$ ($p=0,001$). Минимальное клинически значимое увеличение FVC $\geq 5\%$ наблюдалось у 41 человека (57,7%). Общее улучшение FVC (ΔFVC) достигло 5,24%. Профиль безопасности терапии был расценен как хороший. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 11 (15%) пациентов. Из них инфекции верхних дыхательных путей развились у 7, в одном случае возникла флегмона стопы, в двух случаях – мочевиная инфекция и в одном – Herpes zoster.

Синдром Шегрена

СШ – второе по частоте ИВРЗ (аутоиммунная экзокринопатия), наиболее частые проявления которого – сухость полости рта, глаз, выраженное недомогание и широкий спектр экстраглангулярных (системных) проявлений (хроническое недомогание, артралгии, поражение легких, почек, нервной системы и др.), развивающихся у 60–80% пациентов [220]. Патологическая активация В-клеток при СШ проявляется гиперпродукцией антиядерных антител (анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La и др.), IgM РФ, гипергаммаглобулинемией, реже криоглобулинемией, увеличением уровня В-клеток в периферической крови, экспрессирующих тирозинкиназу Bruton и значительным риском развития В-клеточной (неходжкинской) лимфомы, в первую очередь MALT- (mucosa-associated lymphoid tissue) лимфомы [12].

Данные, касающиеся эффективности РТМ в лечении СШ, суммированы в табл. 9. По данным метаанализа 4 РПКИ (145 пациентов, получавших РТМ, и 131 пациент – ПЛ), достоверных различий в группе пациентов, получавших РТМ, в отношении динамики функции слезных желез (тест Ширмера) по сравнению с ПЛ получено не бы-

Таблица 9 Результаты основных клинических исследований РТМ при первичном СШ

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
S. Dass и соавт. [221]	РКИ	17 (с недомоганием >50 мм ВАШ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед или ПЛ	Через 6 мес Недомогание (ВАШ): снижение >20% на фоне РТМ HRQO: SF36 выше в группе РТМ
J.M. Meier и соавт. [222]	РКИ (2:1)	30 (SWS >0,15 мл/мин)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед или ПЛ	Продолжительность наблюдения 48 нед Динамика SWS: лучше на РТМ Динамика В-клеток, РФ больше в группе РТМ Экстраглангулярные проявления больше в группе РТМ Недомогание больше в группе РТМ Положительная динамика по сравнению с исходной на фоне РТМ: SWS, В-клетки, РФ, функция слезных желез, недомогание, SF-36, выраженность сухости (ВАШ)
V. Devauchelle-Pensec и соавт. [223]	РКИ (1:1) Многоцентровое (TEARS)	120 (ранний): по крайней мере 2 или 4 признака (общая оценка болезни, боль, недомогание, сухость) >50 мм ВАШ	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед или ПЛ	Длительность наблюдения 24 нед Динамика показателей ВАШ не отличается от ПЛ Положительная динамика некоторых субъективных симптомов более выражена в группе РТМ
F. Carubbi и соавт. [224]	Проспективное многоцентровое	41 (ранний активный)	РТМ или БПВП	Длительность наблюдения 120 нед ESSDAI больше в группе РТМ Другие клинические параметры (общая оценка боли по мнению пациента, сухой синдром – ВАШ, SWS, тест Ширмера) более выражены в группе РТМ Снижение инфильтрации малых слюнных желез больше в группе РТМ
S. Jousse-Joulin и соавт. [225]	РКИ многоцентровое	28 (ранний или системный) по крайней мере 2 из 4 признаков (общая оценка болезни, боль, недомогание, сухость) >50 мм ВАШ	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед или ПЛ	Длительность наблюдения 6 нед Структура слюнных желез (УЗИ) более выражена в группе РТМ Размер слюнных желез и васкуляризация без динамики
J.E. Gottenberg и соавт. [226]	Регистр, проспективное наблюдательное	78 (экстраглангулярные или тяжелые glandулярные проявления)	Разные схемы назначения РТМ	Длительность наблюдения от 6 мес до 5 лет Снижение ESSDAI Снижение средней дозы ГК
P.M. Meiners и соавт. [227]	Ретроспективное	15	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед Повторные курсы (средний интервал 103 нед)	Длительность наблюдения 48 нед Положительная динамика ESSDAI, В-клеток, РФ, индекса MFI
D. Cornec и соавт. [228]	Открытое	45	Группа I (РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед) Группа II (РТМ 1 г 1 раз в 2 нед против ПЛ)	Длительность наблюдения 24 нед SSRI – 50% в обеих группах Сходная деплеция В-клеток
K. Delli и соавт. [229]	РКИ (2:1)	30 (20 – РТМ, 10 – ПЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	По данным биопсий (через 24 нед) лечение РТМ приводило к снижению В-клеток, числа и тяжести лимфоэпителиальных поражений и ростковых центров
S.J. Bowman и соавт. [230]	РКИ (TRACTISS)	133 (67 – РТМ, 66 – ПЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Отсутствие различий в динамике недомогания и сухости (ВАШ) по сравнению с ПЛ
B.A. Fisher и соавт. [231]	РКИ (фаза III) TRACTISS	52 (26 – РТМ, 26 – ПЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Достоверная положительная динамика ультразвукового счета в группе РТМ

Примечание. HRQL – Health-related quality of life, SWS – chewing-stimulated whole saliva flow, ESSDAI – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

ло. Тем не менее в группе пациентов, получавших РТМ, отмечалась достоверная положительная динамика клинических проявлений (недомогание) и функции слюнных желез [232]. Отрицательные результаты контролируемых исследований могут быть связаны с методологическими погрешностями, а именно: некорректной диагностикой, низким базальным уровнем активности (индекс ESSDAI – EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index), использованием недостаточно валидированных индексов оценки эффективности терапии и др. [233, 249]. Наши результаты и данные других авторов свидетельствуют об эффективности РТМ у пациентов с высокой исходной активностью за-

болевания (индекс ESSDAI) [222–224, 226, 235–237] и в отношении экстраглангулярных (системных) проявлений СШ (суставные, легочные, почечные, нефрологические) [224, 226, 238], в том числе связанных с развитием системного или криоглобулинемического васкулита, и ИЗЛ [226, 237, 239]. В то же время лечение РТМ менее эффективно при наличии поражения центральной нервной системы, напоминающего рассеянный склероз, и при периферической (не сосудистой) нейропатии [240, 241].

Эффективность терапии РТМ ассоциируется со снижением концентрации IgG [222, 223, 232], титров IgM РФ [221, 222, 227, 242], а увеличение концентрации IgM РФ

на фоне репопуляции В-клеток — с обострением заболевания [242, 243]. Поскольку высокие титры IgM РФ являются факторами риска развития лимфом [244], снижение титров IgM РФ на фоне РТМ может иметь важное клиническое значение, поскольку свидетельствует о потенциальной возможности профилактики злокачественной лимфопролиферации с использованием анти-В-клеточной терапии. Хотя данные, касающиеся динамики титров анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La, противоречивы [224, 245–247], полагают, что снижение титров этих аутоантител на фоне терапии РТМ может отражать подавление образования короткоживущих В-клеток из CD20+ предшественников или с прямой деплецией короткоживущих В-клеток, экспрессирующих CD20 [247, 248]. Лечение РТМ ассоциируется с положительной динамикой и других иммунологических биомаркеров (снижение концентрации иммуноглобулинов, β 2-микроглобулина, легких цепей иммуноглобулинов) [242, 245], гиперпродукция которых в свою очередь коррелирует с активностью (индекс ESSDAI) СШ [249], а также концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ГМ-КСФ, ФНО α , ИЛ10), потенциально выражающихся активацией В-клеток [250].

По нашим данным, основанным на исследовании 100 пациентов с БШ, РТМ был высокоэффективен (см. табл. 3 и 4). У наших пациентов железистые проявления наблюдались в 60% случаев (из них у 16% при биопсии диагностировано формирование MALT-ткани), системные внежелезистые проявления — у 40% (в том числе у 32% — криоглобулинемия, у 26% — моноклональная секреция иммуноглобулинов, у 32% — поражение кожи, у 20% — сенсорно-моторная полинейропатия, у 16% — ГН). Частота хорошего ответа составила 92,5%, у 6,5% пациентов зарегистрирован неполный ответ. При этом отсутствие прогрессирования неврологической симптоматики и значительное восстановление функции отмечены у 95%. Среди больных БШ с ГН хороший ответ достигнут у 97%. Частота летальных исходов не превышала 2% за период наблюдения, составивший 58 (24–96) мес. Во всех случаях в результате лечения РТМ наблюдалось исчезновение криоглобулинемии, а у 80% больных при использовании поддерживающих курсов РТМ перестала определяться моноклональная секреция. Следует отметить, что последнего эффекта невозможно достичь на фоне стандартных схем лечения ГК, цитостатиками и плазмаферезом. Интересно, что единственным лабораторным параметром, не отвечающим на терапию РТМ, были анти- Ro/SS-A, несмотря на значительное снижение титров антинуклеарного фактора. Частота обострения после прекращения терапии РТМ составила 12%. Среди пациентов с системными внежелезистыми проявлениями БШ после первого курса РТМ через 6 мес в 34% случаев развился рецидив, в связи с чем терапия РТМ была продолжена. У больных с железистыми проявлениями БШ во всех случаях увеличенные большие слюнные железы уменьшались до анатомических границ уже после первого курса РТМ. При длительном применении РТМ отмечались нормализация индекса повреждения ESSDAI и статистически достоверное увеличение саливации, прежде всего в случаях с сохраненной остаточной саливацией (>0,5 мл), тогда как при полном отсутствии секреции до начала терапии, несмотря на субъективное улучшение, не происходило увеличения саливации по данным сиалометрии больших слюнных желез. Также не отмечено статистически достоверного улучшения лакримации, не-

смотря на уменьшение дистрофических изменений эпителия конъюнктивы и роговицы. Ни у одного пациента не отмечено развития лимфом.

Идиопатические воспалительные миопатии

ИВМ — группа ИВРЗ неизвестной этиологии, основным проявлением которых служит симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ); дерматомиозит (ДМ), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ); миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), — перекрестный синдром; миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие, более редкие заболевания [251]. У 80% пациентов с ПМ/ДМ выявляются миозит-специфические антитела, в первую очередь антитела к аминокетилсинтазам иРНК (анти-Jo-1 и др.), синтез которых ассоциируется с развитием антисинтетазного синдрома (АСС) [252].

Материалы систематических обзоров [253, 254] и результаты основных клинических исследований (табл. 10) свидетельствуют об эффективности РТМ при ИВМ. S. Fasano и соавт. [254] проанализировали результаты лечения РТМ 458 пациентов с рефрактерным течением ИВМ, в том числе 144 пациентов с ПМ, 79 пациентов с АСС и 72 пациентов с ЮДМ. В целом терапевтический эффект достигнут у 78,3% пациентов. При этом пациенты, в сыворотках которых были обнаружены миозит-специфические антитела (анти-Jo1 и анти-Mi2), лучше «отвечали» на лечение РТМ (и сохраняли ремиссию >12 мес) [265, 268, 271], чем пациенты с отрицательными результатами определения антител или с анти-SRP (signal recognition particle), анти-TIF1 γ (transcriptional intermediary factor 1 γ) и анти-MG (Maltase-glucoamylase). В то же время связи между клинической эффективностью РТМ и динамикой титров антисинтетазных антител не прослеживалось [255, 272–275]. Это свидетельствует о том, что миозит-специфические антитела синтезируются CD20-негативными длительноживущими плазматическими клетками, которые «не чувствительны» к деплеции РТМ. В целом, лечение РТМ было более эффективным в отношении мышечных, чем кожных проявлений ИВМ, которые после завершения лечения рецидивировали почти у половины больных [254]. Гелиотропная сыпь и пойкилодермия лучше реагировали на лечение РТМ [276], а кожная сыпь при паранеопластическом миозите была обычно резистентна к терапии [277, 278]. В целом эффективность РТМ была выше при ЮДМ, чем при ДМ у взрослых [262, 279]. Как и при других ИВРЗ, при ИВМ отмечена эффективность РТМ в отношении прогрессирования ИЗЛ [265, 269, 272], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании [270].

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3)

IgG4-C3 — иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, проявляющееся развитием опухолеподобных очагов с характерной морфологической характеристикой в различных органах и повышением уровня IgG4 в сыворотке [280–282]. Характерной чертой IgG4-C3 является хороший и быстрый эффект терапии ГК [282–284], что нашло отражение при создании «органоспецифических» диагностических критериев этой патологии [285, 286]. Однако у 30–60% пациентов на фоне снижения дозы (или отмены) ГК развивается обострение, а длительное

Таблица 10 Результаты основных клинических исследований РТМ при ИВМ

Авторы	План исследования	Число больных	Терапия	Основные результаты
T.D. Levine [255]	Открытое	6 (ДМ)	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед	Клинический эффект у всех пациентов Увеличение мышечной силы, улучшение поражения кожи, легочных функциональных тестов (n=2), снижение уровня КФК. У 4 пациентов – обострения заболевания через 29 мес
L. Chung и соавт. [256]	Открытое	8 (ДМ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Увеличение мышечной силы (индекс ММТ) у 3, отсутствие динамики поражения кожи (DM Skin Severity index)
M. Sem и соавт. [257]	Открытое	11 (АСС с ИЗЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Кратковременная положительная динамика мышечных и легочных симптомов
R. Valiyil и соавт. [258]	Открытое	8 (анти-SRP)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Кратковременная положительная динамика симптомов (n=6)
E.A.M. Mahler и соавт. [259]	Открытое	5 (ДМ), 8 (ПМ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Нормализация уровня КФК и мышечной силы; 3 пациента – клиническая ремиссия, у 10 пациентов – обострение в среднем через 7,4 мес. Эффект не зависел от обнаружения анти-Jo1
M. Couderc и соавт. [260]	Открытое	6 (ДМ), 12 (МП), 12 (АСС)	Разные схемы	Эффект у 16 пациентов (длительность в среднем 15,5 мес)
I. Marie и соавт. [261]	Открытое	7 (АСС)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Клинический эффект у всех пациентов. Положительная динамика НРСТ у 5 пациентов, у двоих – отсутствие прогрессирования
C.V. Oddis и соавт. [262]	Рандомизированное	195 ИВМ	РТМ 375 мг/м ² 4 инфузии с интервалом 1 нед, раннее или отсроченное	Отсутствие эффекта (различия между ранним и отсроченным назначением РТМ)
R. Aggarwal и соавт. [263]	Рандомизированное	235 ИВМ	Разные схемы	Положительная динамика поражения кожи при ДМ у детей и взрослых, чаще при раннем назначении РТМ
L. Unger и соавт. [264]	Открытое	13 (ПМ), 5 (ДМ), 11 (ИЗЛ), 7 (артрит)	Разные схемы	Эффект у всех 5 пациентов с ДМ и у 9 пациентов с ПМ
H. Anderson и соавт. [265]	Открытое	24 (АСС и ИЗЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Длительная ремиссия; 21% умерли от инфекционных осложнений
L.G. Rider и соавт. [266]	Рандомизированное	8 (ПМ), 5 (ДМ), 5 (ЮДМ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед, раннее или отсроченное	8 (44%) пациентов – DOI через 16 нед, у 15 – DOI через 44 нед
G.J. Keir и соавт. [267]	Открытое	10 (ИВМ+ИЗЛ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Положительная динамика PFT у всех пациентов
Y. Allenbach и соавт. [268]	Открытое, фаза II	12 (АСС)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Увеличение мышечной силы (ММТ10) у 7, снижение уровня КФК, снижение дозы ГК, улучшение ИЗЛ (у 5)
S. Barsotti и соавт. [259]	Открытое	26 (ИВМ)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Снижение уровня КФК (p=0,001), увеличение мышечной силы (ММТ8; p<0,001), снижение экстрамышечной активности (MYOCAT; p<0,001), уменьшение поражения кожи, артрита и улучшение функции легких (при ДМ), снижение дозы ГК (p=0,002). Эффективность выше при обнаружении анти-Jo1 и анти-SRP
T.J. Doyle и соавт. [269]	Открытое ретроспективное	18 (АСС)	РТМ 1 г 1 раз в 2 нед	Положительная динамика НРСТ у 88%, FVC – у 79% пациентов
A.N. Khelkovskaya- Sergeeva [270]	Открытое	42 (ИВМ, анти-Jo1 у18)	РТМ 1 г (или 0,5 г) 1 раз в 2 нед Различное число повторных курсов	Уменьшение одышки у всех пациентов; улучшение FVC (>10%) у 16 пациентов, улучшение DLCO (>10%) у 7 пациентов, у остальных – стабилизация. Отсутствие прогрессирования НРСТ у 27 пациентов, улучшение – у 10, ухудшение – у 6 пациентов

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа, ММТ – Manual Muscle Testing, MYOCAT – Myositis Cutaneous Assessment Tool, SRP – signal recognition particle, DOI – definitions of improvement.

применение ГК ассоциируется с развитием широкого спектра НЛР [287]. Это послужило основанием для разработки новых подходов к фармакотерапии IgG4-C3, в том числе связанных с подавлением патологической активации В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе заболевания [288]. Эффективность РТМ при IgG4-C3 (около 90%) продемонстрирована в серии клини-

ческих наблюдений [289–301], материалах национальных регистров [302, 303] и открытом неконтролируемом исследовании [304]. Результаты применения РТМ при IgG4-C3 подробно обсуждены в нашем обзоре [284].

Собственный опыт применения РТМ (как правило, с повторными курсами) у 34 пациентов с IgG4-C3 при длительности наблюдения 27 (3–60) мес свидетельствует о вы-

сокой эффективности анти-В-клеточной терапии (см. табл. 3 и 4). Полный (хороший) ответ отмечен у 77% пациентов, в остальных случаях наблюдалось улучшение. У всех пациентов происходило снижение уровня IgG4 в сыворотке крови, что было менее выражено при неполном клиническом ответе. В большинстве случаев на фоне терапии РТМ наблюдается достаточно быстрое клиническое улучшение с исчезновением параорбитального отека, уменьшением слюнных и слезных желез до нормальных анатомических границ, исчезновением болей в животе. Вместе с тем по данным визуализационных методов увеличение пораженных органов сохраняется более продолжительное время, в некоторых случаях наблюдается выраженная диссоциация между динамикой клинических проявлений и результатами инструментального обследования.

Перспективы «двойной анти-В-клеточной терапии»

Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе ИВРЗ послужило основанием для изучения В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек BAFF (B cell-activating factor), известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), который является важным компонентом регуляции, функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [305]. BAFF принадлежит к суперсемейству ФНО и включает два цитокина (лиганда), BAFF и APRIL (a proliferation-inducing ligand), которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноциты, макрофаги, ДК и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BAFF и APRIL, BAFF-рецептор 3 (BR3), TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor) и BCMA (B-cell maturation antigen). При этом BAFF более сильно взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL — только с TACI и BCMA. Существует две формы BAFF — связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBAFF проявляет биологическую активность. Взаимодействие BAFF и BR3 участвует в регуляции гомеостаза преиммунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. БЛМ (Бенлиста) представляет собой полностью человеческие МАТ (IgG1 λ), предотвращают взаимодействие рBAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ (и других ИВРЗ) В-клеточной гиперреактивности, проявляющейся, в частности, в виде гиперпродукции аутоантител [306, 307].

В последние годы большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ с последующим назначением МАТ к BAFF — БЛМ, которое получила название «двойная анти-В-клеточная терапия». Полагают, что частично перекрывающие друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ могут способствовать увеличению эффективности анти-В-клеточной терапии [308]. Имеются данные, что при СКВ на фоне терапии БЛМ наблюдается снижение количества не только CD20+ В-клеток, но и CD20- плазмобластов, т. е. БЛМ обладает более широким спектром анти-В-клеточной активности, чем РТМ [309]. Кроме того, высокая концентрация BAFF в тканях может способствовать резистентности В-клеток к деплеции РТМ. На фоне БЛМ наблюдается ранняя репопуляция

В-клеток памяти, вероятно, связанная с их мобилизацией из периферических тканей [309]. По данным экспериментальных исследований, динамика рециркуляции и концентрации BAFF модулирует эффективность деплеции В-клеток в тканях, а комбинированная терапия анти-CD20- и анти-BAFF-антителами приводит к более выраженной деплеции В-клеток в селезенке и лимфатических узлах мышей, чем при введении только анти-CD20-антител [310, 311]. Следует принимать во внимание увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после деплеции В-клеток РТМ, что может приводить к генерации «патогенных» субпопуляций В-клеток, секретирующих аутоантитела. При этом увеличение концентрации BAFF в сыворотках пациентов с СКВ, получивших лечение РТМ, ассоциируется с обострением заболевания [312]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности «двойной анти-В-клеточной терапии» при СКВ [313–318]. Так, по данным исследования (фаза IIa) SYNBIOSE (The Synergetic B cell Immunomodulation in SLE) [318], в котором приняли участие 16 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ, на фоне комбинированной терапии РТМ (1 г дважды) и БЛМ (10 мг/кг на 4, 6, 8-й неделях, а затем каждые 4 нед) отмечена положительная динамика серологических проказателей, экспрессии NET (neutrophil extracellular trap formation), коррелирующая со снижением активности заболевания. Отмечена ранняя репопуляция В-клеток (В-клетки памяти и плазматические клетки), в отсутствие «переходных» и наивных В-клеток. Преобладание В-клеток с характеристиками поздней стадии дифференцировки позволяет предположить, что они образуются из В-клеток лимфоидных тканей, а не из костномозговых клеток-предшественников. Тяжелых НЛР не отмечено, однако у трех пациентов развилась гипогаммаглобулинемия (IgG <4 г/л), что потребовало назначения внутривенного иммуноглобулина. В другое исследование фазы II (CALIBRATE) [319] было включено 43 пациента с ВН. После индукционной терапии РТМ (1000 мг) в комбинации с ЦФ и метилпреднизолоном (100 мг) пациенты были рандомизированы на две группы: БЛМ (10 мг/кг по стандартной схеме) в комбинации с преднизолоном или монотерапия преднизолоном. Промежуточный (через 24 нед) анализ полученных результатов не выявил существенных различий в эффективности терапии (нормализация протеинурии и скорости клубочковой фильтрации) в сравниваемых группах (23 и 24% соответственно). Комбинированная деплеция В-клеток не приводила к развитию серьезных НЛР. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ [316] и монотерапии БЛМ [320] при СШ. В настоящее время планируется несколько исследований, посвященных изучению эффективности РТМ или комбинированной терапии РТМ и БЛМ при ИВРЗ (табл. 11).

Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной анти-В-клеточной» терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 — БЛМ, 7 проводилась «двойная анти-В-клеточная терапия» РТМ и БЛМ [329, 330]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента: в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ

Таблица 11 Планируемые исследования РТМ при ИВРЗ

Исследование	Фаза	Заболевание	Терапия	Оценка эффективности
RECITAL [321]	II/III	Заболевания соединительной ткани в сочетании с ИЗЛ	РТМ против ЦФ	Динамика FVC (48 нед)
BLISS-BELIEVE [322]	III	СКВ (n=200)	БЛМ + РТМ + ПЛ против БЛМ + РТМ против БЛМ + ПЛ (1:2:1)	Контроль заболевания (Clinical SLEDAI-2K <2)
BEAT-LUPUS [323]	II	СКВ (n=50)	РТМ + БЛМ РТМ + ПЛ	Динамика анти-дсДНК (52 нед)
ROOTS [324]	II	СКВ (кожа, артрит)	РТМ + ЦФ против ЦФ	Эффективность и безопасность биоаналога РТМ
RITUXILUP [325]	III	ВН	РТМ + ЦФ + ММФ против ЦФ + ММФ	Полный почечный ответ без ЦФ (n/o)
SYNBloSe [326]	II	ВН (n=16)	БЛМ + РТМ	Уменьшение концентрации патогенных антител (24 нед), клинический эффект SLEDAI, LLDAS
RECOVER [327]	II/III	ССД (поражение суставов) (n=22)	РТМ против ПЛ	Число болезненных и припухших суставов (26 нед)
NC02631538 [328]	II	СШ	БЛМ + РТМ против БЛМ против РТМ против ПЛ	НЛР
EvER-ILD	III	ИЗЛ, неспецифическая интерстициальная пневмония (n=122)	РТМ + ММФ против ММФ	Динамика FVC

Примечание. ROOTS – Rituximab Objective Outcome measures Trial in SLE, EvER-ILD – Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab With Mycophenolate Mofetil in Patients With Interstitial Lung Diseases, SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, LLDAS – Lupus Low Disease Activity State.

и БЛМ ($p<0,05$) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлялось снижение концентрации IgG ($p<0,02$) и IgM ($p<0,03$), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ, а также «двойная анти-В-клеточная терапия» РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органных повреждений. В другом нашем исследовании была впервые использована комбинация РТМ и БЛМ у пациентки с АНЦА-СВ, характеризующимся тяжелым гранулематозным поражением легких несмотря на терапию ЦФ (суммарно 6,2 г) и РТМ (2,6 г) [331]. Терапия БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 нед, затем 800 мг в месяц) была назначена через 12 мес после введения РТМ и привела к существенному уменьшению очагов в легочной паренхиме по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

Эти материалы свидетельствуют о хороших перспективах комбинированной терапии РТМ и БЛМ при наиболее тяжелых формах ИВРЗ, хотя ее эффективность и особенно безопасность требуют дальнейшего изучения.

Нежелательные лекарственные реакции

Частота инфекционных осложнений и других НЛР на фоне лечения РТМ была относительно низкой. Следует обратить внимание на частое развитие умеренной гипогаммаглобулинемии, которая по данным ретроспективного анализа выявляется более чем у 50% пациентов с различными ИВРЗ [332]. Однако выраженное снижение концентрации IgG, сопровождающееся развитием рецидивирующих инфекций и требующее назначения внутривенного иммуноглобулина, встречается редко (около 5%). Факторами риска гипогаммаглобулинемии являются низкая концентрация IgG до назначения РТМ, сочетанное применение ЦФ, высокая кумулятивная доза РТМ [333].

Наши данные также свидетельствуют об относительно удовлетворительном профиле безопасности РТМ при

ИВРЗ, несмотря на то что пациенты имели высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный хроническим воспалением, органной недостаточностью, склонностью к инфекции, связанной как с тяжелым течением заболеваний, так и с применением ГК и иммуносупрессантов (см. табл. 6). Инфузионные реакции (2–25%), как правило, не были тяжелыми и не требовали отмены РТМ, наиболее часто развивались у больных КГВ и ЭГПА (20–24%). При СШ инфузионные реакции (5%) и отсроченные реакции по типу сыпороточной болезни (2%) наблюдались преимущественно у больных с наличием до начала терапии гипергаммаглобулинемии >30%. При АНЦА-негативном варианте ЭГПА описаны случаи прерывания курса лечения РТМ вследствие развития тяжелого бронхоспазма. По нашим данным, в одном случае повторный курс лечения РТМ был прерван в связи с тяжелым приступом бронхиальной астмы. Частота серьезных НЛР в группе АНЦА-СВ составила 27%, включая 11% инфекционных НР. В 10% случаев наблюдалась поздняя отсроченная нейтропения, как правило, через 6–8 мес после первого курса РТМ. Наиболее высокая смертность отмечена среди случаев ГПА и МПА с серьезными НЛР, в первую очередь нейтропенией и пневмонией (соответственно 44 и 50%). В группе СКВ частота серьезных инфузионных НР не превышала 1%, существенную долю серьезных НР составили инфекции (10%), у 3% больных отмечена нейтропения. В группах других ИВРЗ серьезные инфекционные НР отмечались реже (2–5%), чем при СКВ или АНЦА-СВ (10–11%).

Биоаналоги ритуксимаба

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВРЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [334]. Снижение стоимости лечения дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является при-

оритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [335–339], включая РТМ [340–343]

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД», занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находится ряд ГИБП, предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний, включая РТМ [344]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог Мабтеры® — препарат Ацеллбия®. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия®, было инициировано несколько исследований этого препарата при РА: **BIORA** (**BI**Osimilar of **Rituximab** in **rheumatoid Arthritis**) у больных РА [345] и **ALTERRA** (**ALTE**rnative **Rituximab** regimen in **Rheumatoid Arthritis**) [346], целями которых были доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбии®) и оригинального препарата РТМ (Мабтера®) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным, и изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ.

Целью исследования BIORA [345] было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбии®) и оригинального препарата РТМ (Мабтера®) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным. Дополнительно оценивалось влияние «переключения» с Ацеллбии® на Мабтеру® на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности при РА. Исследование проводилось на базе 21 аккредитованного лечебного центра России, Белоруссии и Индии. Эффективность терапии оценивалась у 160 пациентов, из которых 83 пациента вошли в группу получавших препарат Ацеллбия® и 77 — в группу препарата Мабтера®. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности заболевания (в среднем около 7 лет), активности заболевания. В течение всего периода исследования пациенты получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе от 7,5 до 20 мг в неделю. Через 6 мес у всех больных оценивалась эффективность терапии по индексу DAS28. Начиная с 24-й недели участия в исследовании при сохранении активности артрита (индекс DAS28 $\geq 2,6$ балла или его возрастание на 0,6 балла и более с момента предыдущего обследования) пациенту назначался повторный курс терапии РТМ. При этом производился частичный перекрест путем повторной рандомизации. Если обострение РА развивалось в период с 25-й по 47-ю неделю от момента рандомизации, пациенту также назначался повторный курс терапии РТМ. Пациенты, у которых на 24-й неделе от момента первоначальной рандомизации регистрировалась ремиссия РА по DAS28 ($\leq 2,6$ балла), наблюдались в течение последующих 24 нед. В случае развития обострения пациент был повторно рандомизирован и получал второй курс терапии РТМ с последующим 6-месячным наблюдением. Безопасность терапии

охарактеризована по частоте НЛР, в том числе серьезных, иммуногенность — по частоте появления связывающих и нейтрализующих антител к РТМ (антилекарственные антитела — АЛА) в сыворотке больных методами твердофазного иммуноферментного анализа в линейном диапазоне концентрации связывающих антител к РТМ от 7,8 до 250 нг/мл и методом комплемент-зависимой цитотоксичности в культуре клеток WIL2-S (линия В-лимфобластов) соответственно. Оценка фармакодинамического действия РТМ осуществлялась путем определения абсолютного числа CD20- и CD19-положительных В-клеток в периферической крови пациентов методом проточной цитофлюорометрии. Возможность токсического действия исследуемых препаратов в отношении других типов клеток контролировалась по уровню CD3-положительных клеток. Установлено, что однократная инфузия РТМ вызывает быструю и выраженную деплецию В-клеток у подавляющего большинства больных. Уровень CD3-положительных клеток достоверно не изменялся.

Через 24 нед после начала лечения улучшение по ACR20 отмечено в группе препарата Ацеллбия® у 84,1% (95% ДИ 74,75–90,50) и у 87% в группе препарата Мабтера® (95% ДИ 77,71–92,79%; $p=0,773$; рис. 1). Не отмечено различий в эффективности лечения по критериям ACR50 и ACR70. Так, эффект ACR50 зарегистрирован у 55,8% пациентов в группе препарата Мабтера® и 54,4% пациентов группы Ацеллбии® ($p=0,786$), а по ACR70 — в 35,1 и 29,3% случаев соответственно ($p=0,540$). Улучшение, соответствующее критериям ремиссии (ACR/EULAR), отмечено у 14% пациентов обеих групп.

Как уже отмечалось, основной задачей второго этапа исследования было изучение влияния «переключения» пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, на Ацеллбию® и наоборот, на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности терапии. В исследуемую группу вошли 106 пациентов, 52 из которых получали препарат Ацеллбия® и 54 пациента — препарат Мабтера®. Были выделены следующие группы пациентов:

- *Группа ММ.* Пациенты, получавшие препарат Мабтера® на первом и втором этапах исследования ($n=26$).
- *Группа МА.* Пациенты, получавшие на первом этапе препарат Мабтера®, на втором этапе — препарат Ацеллбия® ($n=27$).
- *Группа АА.* Пациенты, получавшие препарат Ацеллбия® на первом и втором этапах исследования ($n=25$).
- *Группа АМ.* Пациенты, получавшие на первом этапе препарат Ацеллбия®, на втором этапе — препарат Мабтера® ($n=28$).

Сравнение каждой конечной точки осуществлялось в группах: группа ММ и группа АА, группа ММ и группа МА, группа АА и группа АМ. Через 24 нед после повторного курса терапии РТМ (т. е. на 48-й неделе исследования) более чем у трети больных во всех группах отмечен эффект по ACR70: в группе ММ — 34,6%, в группе АА — 40% ($p=0,914$), 34,6% в группе ММ и 40,7% в группе МА ($p=0,779$), и в группах АА и АМ — 40 и 39,3% соответственно ($p=0,819$). Во всех группах была достигнута сопоставимая частота эффекта по ACR50: 61,5 и 52% в группах ММ и АА ($p=0,686$), 61,5 и 51,9% в группах ММ и МА ($p=0,664$), 52 и 64,3% в группах АА и АМ ($p=0,229$). Динамика эффективности по ACR20/50/70 вплоть до окончания исследо-

вания в сравниваемых группах не различалась ($p>0,05$; рис. 2). Таким образом, эти предварительные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимозаменяемости оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога — препарата Ацеллбия®.

Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости и не различались по частоте и спектру НЛР. В целом НЛР были зарегистрированы у 54 (59,3%) пациентов в группе препарата Ацеллбия® и у 46 (54,1%) пациентов в группе препарата Мабтера®. На протяжении всего периода наблюдения летальных исходов зарегистрировано не было. Спектр НЛР соответствовал данным литературы, касающимся безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®). АЛА выявлялись редко, и их синтез не влиял на эффективность терапии и развитие НЛР.

В целом полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности по сравнению с препаратом Мабтера® и свидетельствуют о возможности его использования при РА.

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах [347], чем в стандартных рекомендациях (и инструкциях), касающихся применения этого препарата [348]. Это послужило основанием для проведения исследования ALTERRA [346], целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ. РПКИ ALTERRA проводилось на базе 23 аккредитованных медицинских центров. В исследование было включено 159 пациентов, в возрасте от 18 до 80 лет с активным РА. Критерии включения: подписанное информированное согласие; диагноз РА установлен у пациента не менее чем за 6 мес до исследования; наличие активности РА на момент скринингового обследования (≥ 8 припухших и ≥ 8 болезненных суставов, уровень С-реактивного белка — СРБ — в сыворотке ≥ 7 мг/л и/или СОЭ ≥ 28 мм/ч; серопозитивность по РФ и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП: уровень АЦЦП ≥ 20 Ед/мл и/или уровень РФ-IgM выше верхней границы нормы); документированный регулярный прием МТ в течение 12 нед, из них последние 4 нед — до исследования, в стабильной дозе от 10 до 25 мг/нед. После стратификации по возрасту (< 40 лет / ≥ 40 лет), серопозитивности в отношении АЦЦП, активности артрита по индексу DAS28-СОЭ ($3,2 - \geq 5,1$) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух групп: группу Ацеллбия® + МТ (группа 1) и группу ПЛ + МТ (группа 2).

В обеих группах пациенты получали МТ в средней дозе 15 мг/нед, в основной группе пациенты получали исследуемый препарат Ацеллбия® в дозе 600 мг в 1-й и 15-й дни, в группе контроля — инфузию ПЛ в 1-й и 15-й дни. В случае если при контрольном обследовании, начиная с 15-й недели, у больного не отмечается 20% улучшения в счете припухших и болезненных суставов (по сравнению со скринингом), предусматривалось назначение нового БПВП с целью повышения эффективности терапии у данной категории больных. В случае если при контрольном обследовании через 24 нед или позднее у больного определялась активность РА [DAS28-4(ESR) $\geq 2,6$], ему проводился первый или повторный курс препарата Ацеллбия®. Длительность наблюдения составила 52 нед. Основной «конечной точкой» для оценки эффективности в исследовании было число пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ACR на 24-й неделе наблюдения, вторичными «конечными точками» — число пациентов, достигших ответа по критериям ACR20/50/70 и ACR50/70 на 16-й и 24-й неделях соответственно, изменение среднего показателя индекса DAS28-4(ESR), динамика индексов HAQ-DI и SF36. Основные демографические характеристики и характеристики РА были сопоставимы у пациентов в группах Ацеллбия® + МТ и ПЛ + МТ.

На 24-й неделе исследования число больных, достигших ACR20, составило в группе препарата Ацеллбия® + МТ 65,7%, а в группе ПЛ + МТ — 29,4% ($p<0,0001$). Кроме того, были получены достоверные различия на 24-й неделе между группами в частоте достижения ACR50: 28,4% в группе исследуемого препарата и 5,9% в группе сравнения ($p=0,001$). В группе Ацеллбия® + МТ эффект ACR70 имел место у 12,8% пациентов и лишь у 2,0% больных в группе ПЛ + МТ ($p=0,036$; рис. 3). При оценке среднего

эффекта терапии при переключении с препарата Ацеллбия® на Мабтера® и наоборот через 48 нед

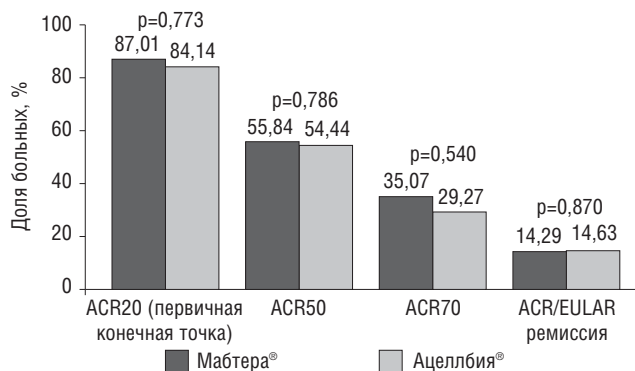


Рис. 1. Сравнительная эффективность препаратов Ацеллбия® и Мабтера® через 24 нед

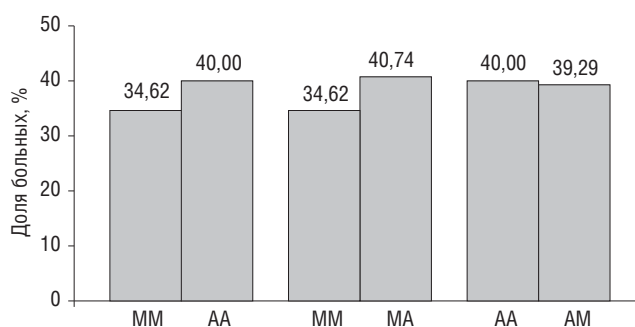


Рис. 2. Эффективность терапии при переключении с препарата Ацеллбия® на Мабтера® и наоборот через 48 нед

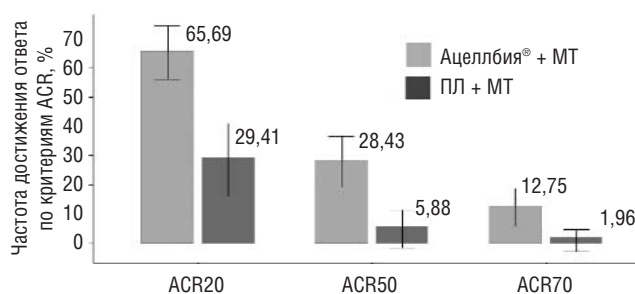


Рис. 3. Эффективность терапии в основной и контрольной группах

изменения индекса HAQ-DI также было показано достоверно более выраженное снижение в группе препарата Ацеллбия® + МТ ($p=0,008$). Анализ качества жизни (SF-36) продемонстрировал одинаковую положительную динамику изменения физического и психологического компонентов качества жизни, обе группы характеризовались достоверным нарастанием балла физического и психологического компонентов на протяжении исследуемого периода, однако в группе препарата Ацеллбия® + МТ показатели качества жизни значимо превышали таковые в группе ПЛ + МТ, что свидетельствует о более выраженном достоверном улучшении качества жизни у пациентов группы РТМ по обоим компонентам.

Таким образом, установлено, что использование препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг в сочетании с МТ обладает достоверным превосходством над использованием МТ и ПЛ у больных с активным РА, ранее не получавших терапию ГИБП.

Хотя бы одна НЛР / серьезная НЛР (СНЛР) была зарегистрирована у 48 (44,9%) пациентов в группе Ацеллбия® + МТ и у 22 (43,1%) в группе ПЛ + МТ ($p=0,974$). За весь период исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЛР/СНЛР, летальных исходов не было. Среди НЛР наиболее часто регистрировались лимфопения (у 9,4% больных в основной группе и у 7,8% пациентов в группе контроля; $p>0,005$), инфекции верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции, острый назофарингит, острый фарингит, острый бронхит). Реже регистрировались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, явления гематологической токсичности (анемия, лейкопения, нейтропения), а также инфузионные реакции. На втором месте по частоте встречаемости НЛР со стороны системы крови после лимфопении была анемия, которая регистрировалась у 3,7 и 11,8% в основной и контрольных группах соответственно ($p=0,078$). Нейтропения была зарегистрирована у 4,7 и 2% пациентов соответственно ($p=0,665$), лейкопения – у 4,7% в основной группе и отсутствовала в группе контроля. Другие НЛР имели место очень редко. В целом, при сравнении между группами статистически значимые различия по всем НЛР 3–4-й степени тяжести отсутствовали. СНЛР были зарегистрированы у 5 пациентов: у 3 (2,8%) пациентов в основной группе и у 2 (3,9%) пациентов в группе контроля. В группе Ацеллбия® + МТ были зарегистрированы правосторонняя нижнедолевая пневмония, гипертонический криз и орхитидит. В группе ПЛ + МТ было зарегистрировано две СНЛР: гастроэнтерит и острый гепатит неуточненного генеза минимальной активности. Инфузионные реакции встречались всего у четырех пациентов (3,7%) в группе Ацеллбия® + МТ, три инфузионные реакции имели 2-ю степень тяжести и одна реакция – 3-ю степень тяжести. Все они, по мнению исследователей, были связаны с проводимой терапией. Образование АЛА отмечено у 21,7 и 4,1% пациентов в группе Ацеллбия® + МТ и ПЛ + МТ соответственно ($p=0,006$).

Анализ данных о безопасности (частота всех зарегистрированных НЛР) свидетельствует об отсутствии достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп и соответствуют данным о безопасности препарата Мабтера®; побочных НЛР не было зарегистрировано. Отмечено, что наличие антител к РТМ со связывающей и нейтрализующей активностью не оказало влияния на эффективность и безопасность терапии.

Результаты исследования ALTERRA свидетельствуют о том, что терапия препаратом Ацеллбия® в дозе 600 мг (две инфузии с интервалом 2 нед) в сочетании с МТ у больных РА, ранее не получавших ГИБП, более эффективна в отношении подавления клинико-лабораторной активности РА [ACR20/50/70, DAS28-4(ESR), СРБ, СОЭ], улучшения показателей качества жизни пациентов (HAQ-DI и SF-36), чем монотерапия МТ. Использование более низкой дозы препарата Ацеллбия® обосновано данными, касающимися сравнения клинической эффективности РТМ (Мабтера®) в низких и стандартных дозах. Результаты крупномасштабных РКИ свидетельствуют о сходной эффективности двух инфузий РТМ в дозе 500 мг и в дозе 1000 мг [349–359] (табл. 12). Большинство пациентов, вошедших в эти исследования, были серопозитивными по РФ, страдали развернутым РА и имели резистентность к БПВП. Небольшое число пациентов, включенных в исследования DANCER и MIRROR, были резистентны к ингибиторам ФНО α , в то время как в исследованиях SERENA и RA-SCORE вошли пациенты с недостаточным эффектом только БПВП, а в исследование IMAGE были включены пациенты с ранним РА, не получавшие ранее МТ и другие БПВП. Во всех исследованиях лечение РТМ проводилось в комбинации с МТ. По данным метаанализа этих РКИ [347], по эффективности достоверных различий между группами пациентов, получавших РТМ в низких (500 мг 2 инфузии) и стандартных (1000 мг 2 инфузии) дозах через 24 и 48 нед, выявлено не было. Отмечена недостоверная тенденция к более высокой эффективности стандартных доз РТМ (ACR70, через 24 нед) и ACR50 и DAS28 через 48 нед. По критерию «non-inferiority» (эффективность/безопасность/переносимость метода лечения не ниже, чем активного контроля) низкие дозы РТМ не уступают высоким дозам по ACR20, ACR50 и динамике DAS28 через 24 и 48 нед. Представляют интерес отдаленные результаты исследования IMAGE, согласно которым сходные эффективность и безопасность низких и высоких доз РТМ сохранялись в течение 104 нед [354]. Достоверных различий в отношении подавления прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования различными дозами РТМ отмечено не было. Более выраженное прогрессирование деструкции суставов (модифицированный индекс Sharp/van der Heijde) в пределах 0,35 ед у пациентов, получавших низкие дозы РТМ, не имеет клинического значения у пациентов с ранним РА, поскольку клинически значимые различия этого индекса составляют 5 ед в год [360, 361]. По данным исследования RA-SCORE [359], в котором изучались параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 52 нед на фоне лечения высокими и низкими дозами РТМ, достоверных различий в отношении подавления МРТ-признаков синовита, остеоита, эрозий и сужения суставной щели отмечено не было. Интересно, что положительная динамика индексов DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и индекса HAQ (через 24 и 54 нед) по сравнению с ПЛ отмечена только у пациентов, получавших низкие дозы РТМ. В открытое исследование SMART [362] вошли пациенты с РА, резистентные к ингибиторам ФНО α ($n=152$), у которых сравнивалась эффективность второго курса РТМ (одна инфузия РТМ в дозах 1000 и 500 мг), при достижении «умеренного/хорошего» эффекта терапии по критерию EULAR (через 6 мес) после первого курса РТМ в стандартной дозе. Конечными точками этого исследования были «площадь под кривой» (AUC) индекса DAS28-СРБ (через

Таблица 12 Эффективность разных доз РТМ при РА по данным РПКИ

РПКИ	Эффективность терапии				
	ACR20, %	ACR50, %	ACR70, %	критерии EULAR хороший/умеренный эффект, %	DAS28 < 2,6 (ремиссия), %
<i>DANCER [349], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг дважды + МТ	55*	33*	13*	73*	нд
РТМ 1000 мг дважды + МТ	54*	34*	20*	67	нд
ПЛ + МТ	28	13	5	37	нд
<i>MIRROR [358], период наблюдения 48 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг дважды + МТ	64**	39	20	73	9
РТМ 500мг дважды + МТ, 1000 мг дважды + МТ	64	39	19	72	13
РТМ 1000 мг дважды + МТ	72***	48	23	89	19
<i>IMAGE [364], период наблюдения 52 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг дважды + МТ	77*	59*	42*	39*	25*
РТМ 1000 мг дважды + МТ	80*	65*	47*	42*	31*
ПЛ + МТ	64	42	25	18	13
<i>SERENE [352], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг дважды + МТ	54,5*	26,3*	9,0*	66,5*	9,6*
РТМ 1000 мг дважды + МТ	50,6*	25,9*	10,0*	63*	9,4*
ПЛ + МТ	23,3	9,3	5,2	33,8	2,3

Примечания. * – $p=0,0001-0,05$, при сравнении РТМ + МТ с ПЛ + МТ; ** – $p=0,815$ (РТМ 500 мг дважды, 2 курса, по сравнению РТМ 500 мг дважды и 1 г дважды); *** – $p=0,2$ (РТМ 500 мг дважды, 2 курса по сравнению РТМ 1 г дважды, 2 курса); нд – нет данных.

104 нед), потребность в повторных курсах РТМ для поддержания ремиссии и длительность сохранения эффекта. Установлено, что эффективность РТМ в дозе 500 мг по сравнению с 1000 мг соответствует критерию «non-inferiority», а потребность в повторных курсах терапии была сходной. Анализ результатов когортных исследований [363–365] также свидетельствует о сходной эффективности высоких и низких доз РТМ (хороший эффект по критерию EULAR, динамика индекса DAS28). Следует подчеркнуть, что более полная деплеция В-клеток, коррелирующая с эффективностью РТМ, чаще имеет место на фоне лечения высокими, чем низкими дозами РТМ [364]. Поэтому подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при РА требуют дальнейшего изучения в рамках проблемы персонализированной терапии этого заболевания [366]. В то же время необходимо принимать во внимание дозозависимые НЛР на фоне лечения РТМ, такие как поздняя нейтропения [367] и гипогаммаглобулинемия [368]. Необходимо также учитывать и успешные результаты применения низких доз РТМ при других аутоиммунных заболеваниях, таких как пузырчатка [369, 370], мембранозный нефрит [371], идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия [372] и первичная иммунная тромбоцитопения [373], резистентная тромбоцитопения при СКВ [374].

Профиль безопасности комбинированной терапии препаратом Ацеллбия® и МТ соответствует данным, полученным при изучении препарата Мабтера® в комбинации с МТ. Наиболее частыми НЛР на фоне терапии препаратом Ацеллбия® (как и препаратом Мабтера®) были инфузионные реакции, которые примерно у трети пациентов регистрируются значительно чаще во время первого, чем второго и последующих курсов терапии. Иммуногенность препарата Ацеллбия® не отличалась от иммуногенности препарата Мабтера® и не зависела от дозы препарата [375]. Полагают также, что синтез антихимерных антител к РТМ не влияет на выраженность деплеции В-клеток, клиническую

эффективность, в том числе при повторных курсах терапии, и риск инфузионных реакций [375–377].

Можно полагать, что более широкое применение препарата Ацеллбия® в низких дозах, в том числе в качестве «первого» ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ, позволит улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА и делает ее более доступной за счет более низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом.

Это положение подтверждается полученными нами предварительными данными, касающимися применения препаратов Мабтера® и Ацеллбия® в реальной клинической практике [378] по данным регистра больных РА «ОРЕЛ» [379].

В анализ включены 349 пациентов, которым была инициирована терапия РТМ (по состоянию на октябрь 2018 г.). Все пациенты получали терапию РТМ: 340 больных – оригинальный препарат (Мабтера®) и 9 – биоаналог (Ацеллбия®), в комбинации с БПВП – 263 пациента (75,4%) или в виде монотерапии – 86 (24,6%) больных. Наиболее часто используемым БПВП являлся МТ, его принимали 172 пациента (65,4%); лефлуномид был назначен 72 (27,4%) больным; сульфасалазин – 2 (0,8%); гидроксихлорохин – 11 (4,2%), азатиоприн – 3 (1,1%) и циклоспорин – 3 больным (1,1%).

Из 349 пациентов, включенных в анализ, у 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 – биоаналог), и 77 (22,1%) пациентов уже получали ГИБП. Наиболее часто РТМ назначался при неэффективности / плохой переносимости инфликсимаба (ИНФ) – 37 (48,1%) больных (в том числе двум пациентам была инициирована терапия биоаналогом РТМ); 16 (20,8%) – имели неэффективность адалимумаба (АДА); 6 (7,8%) – этанерцепта (ЭТЦ); 12 (15,6%) – абатацепта (АБЦ) и 6 (7,8%) – тоцилизумаба (ТЦЗ). Большинство пациентов – 205 (58,7%) – получили три курса терапии

РТМ и более, один курс РТМ был проведен 109 больным (31,2%), два курса получили 35 (10%) пациентов. Максимальное количество курсов терапии составило 12.

Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии. После первого курса ремиссия / низкая активность заболевания отмечалась у 23% пациентов, умеренная активность — у 59,6%, высокая активность сохранялась у 17,5% больных; после второго курса терапии ремиссия / низкая активность заболевания была достигнута у 26,2% пациентов, после третьего — у 39,6%, после четвертого — у 36,9% больных (рис. 4). Выявлено снижение уровня острофазовых показателей (СРБ и СОЭ): после 5-го курса терапии концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ — в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч ($p < 0,05$). На фоне терапии выявлялось достоверное снижение уровня IgM РФ; уже после 3-го курса РТМ его концентрация составила 10,6 [9,5; 27,7] МЕ/мл, а после 5-го курса его содержание снизилось в 5 раз и составило 9,5 [9,5; 52,2] МЕ/мл. В зависимости от предшествующей терапии ГИБП все пациенты были разделены на две группы: первую составили больные без опыта использования ГИБП ($n=272$), а вторую — пациенты, получавшие предшествующую терапию ГИБП ($n=77$). Нами не было выявлено достоверной разницы в эффективности терапии РТМ в группах пациентов в зависимости от предшествующей терапии ГИБП. Пятнадцать пациентов были переключены с оригинального препарата (Мабтера®) на биоаналог (Ацеллбия®). До переключения пациенты получили в среднем 4 курса терапии РТМ. За 3 мес до смены терапии у пациентов была достигнута умеренная активность заболевания (DAS28 — 3,5 [3,02; 3,67]), через 3 мес после переключения значение DAS28 составило 3,37 [3,09; 3,8], достоверной разницы в активности заболевания за 3 мес до переключения и через 3 мес после получено не было ($p > 0,05$; рис. 5).

Таким образом, «переключение» пациентов с оригинального препарата (Мабтера®) на биоаналог (Ацеллбия®) не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни. Применение оригинального РТМ и его биоаналога приводило к достоверному снижению активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови. Это соответствует результатам метаанализа, включающего 1747 пациентов из шести рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствует, что улучшение по критериям ACR20 достоверно чаще регистрировалось в группе биоаналога (OR 4,30; 95% ДИ 1,75–10,91) и оригинального препарата (OR 4,07; 95% ДИ

2,51–7,18), по сравнению с группой ПЛ [380]. Достоверных различий в эффективности терапии (критерии ACR20/50/70) и безопасности между группами оригинального препарата и биоаналога получено не было. Сходные результаты были получены Н.Р. Топу и соавт. [381] при оценке эффективности и безопасности переключения пациентов с РА с оригинального РТМ на его биоаналог (GP2013). В анализ было включено 107 пациентов с РА, получавших ранее терапию РТМ в комбинации с МТ любой продолжительности. При необходимости проведения повторных инфузий препарата пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа начала терапию биоаналогом (GP2013), вторая — продолжила получать оригинальный препарат. В двух группах терапии наблюдалась сопоставимая частота инфузионных реакций (11,3 и 18,5%), образования нейтрализующих антител не регистрировалось, клинически значимых различий в частоте НЛР между группами не наблюдалось.

Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение для мониторинга и прогнозирования эффективности терапии ГИБП [35, 382–384]. Нами исследованы динамика концентрации аутоантител и цитокинов у больных РА через 12 и 24 нед на фоне терапии препаратом Ацеллбия® в сопоставлении с препаратом Мабтера® у 54 пациентов с РА. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 16 и 24 нед. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч); сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л, за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания, верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ1 β , ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, Эотаксин, FGF-basic, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGF bb, RANTES, ФНО α , VEGF) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO-RAD, США). До начала терапии РТМ индексы DAS28 (5,9 [5,4; 6,8]), SDAI (33,1 [23,8; 44,6]) и CDAI (29,6 [22,2; 38,3]) соответствовали высокой активности РА. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/умеренный эффект по критериям EULAR регистрировался у 33 (97%) в первой группе и 17 (85%) пациентов второй группы; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20%) больных, SDAI ($\leq 3,3$) — у 5 (14,7) и 2 (10%), CDAI ($\leq 2,8$) — у 6 (17,6%) и 1 (5%) пациентов соответственно.

В группе препарата Мабтера® (группа 1) уровень ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, эотаксина, фактора рос-



Рис. 4. Показатели активности РА на фоне лечения РТМ, %

та фибробластов (FGF-basic), ГМ-КСФ, ИФН γ , ИФН γ -индуцибельного белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), макрофагального белка воспаления 1 α (MIP1 α), MIP1 β , тромбоцитарного фактора роста (PDGF) bb, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) до начала терапии был достоверно выше более чем на 30% по сравнению с контрольной группой, концентрация ИЛ1 β и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) была ниже, чем в контроле ($p < 0,05$), а содержание ИЛ5, ИЛ17 и ФНО α достоверно не отличалось от такового доноров ($p > 0,05$). Среди пациентов, получавших препарат Ацеллбия® (группа 2), отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНО α), хемокинов (ИЛ8, MIP1 β , MCP1) и факторов роста (Г-КСФ, FGF) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$); уровень ряда противовоспалительных цитокинов был выше среди больных РА (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ1Ра, эотаксин; $p < 0,05$); содержание отдельных факторов роста (ИЛ7, VEGF) хемокинов (MIP1 α , IP10) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ13) либо было ниже, либо не отличалось от контрольной группы. Применение препарата Мабтера® сопровождалось достоверным и значимым снижением более чем на 30% в целом по группе к 24-й неделе лечения уровней провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α), противовоспалительных (ИЛ1Ра, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, ГМ-КСФ, FGF-basic) и хемокинов (MCP1); изменение концентрации ИЛ8, эотаксина, Г-КСФ, MIP1 β , PDGF-bb, VEGF было статистически не достоверным ($p > 0,05$), концентрация MIP1 β изменялось менее чем на 30% относительно исходного уровня. Среди больных с «хорошим» ответом на терапию к 24-й неделе применения РТМ наблюдалось достоверное снижение более чем на 30% уровней ИЛ1 β , ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН γ , IP10, MCP1, MIP1 α , ФНО α , VEGF; уровень ИЛ10, ИЛ17, эотаксин, MIP1 β , PDGF-bb менялся не достоверно ($p > 0,05$). В группе пациентов с удовлетворительным эффектом терапии или его отсутствием к 24-й неделе отмечалось достоверное снижение: ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ6, FGF-basic, ГМ-

КСФ, изменение уровней других показателей было статистически не достоверным ($p > 0,05$). Применение препарата Ацеллбия® также сопровождалось быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых цитокинов через 12–24 нед после первой инфузии. В целом по группе через 12 нед выявлено снижение уровня «провоспалительных» (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФН γ) и «антивоспалительных» (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ра, Эотаксин) цитокинов, факторов роста (ИЛ7, Г-КСФ, ГМ-КСФ, VEGF) и хемокинов (ИЛ8, MIP1 α , MIP1 β , MCP1; $p < 0,05$). Через 24 нед также отмечено уменьшение концентрации ИЛ1 β , ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, Г-КСФ, ИФН γ , IP10, MCP1, MIP1 β , ФНО α , VEGF ($p < 0,05$); содержание MIP1 α менялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня ГМ-КСФ и RANTES ($p < 0,05$). У пациентов с «хорошим» ответом на терапию, в отличие от больных с умеренным эффектом препарата, наблюдалось достоверное и значимое снижение уровней ИЛ4, Г-КСФ, MIP1 α через 12 и 24 нед лечения, а также повышение уровня RANTES через 12 нед терапии ($p < 0,05$). В группе больных с умеренным эффектом терапии, напротив, отмечалось значимое снижение содержания VEGF. До начала терапии наблюдалась положительная корреляционная взаимосвязь уровней ИЛ1 β , ИЛ6 и VEGF с клинико-лабораторными показателями активности заболевания. Через 24 нед была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей активности заболевания с уровнем «антивоспалительных» цитокинов (ИЛ4, ИЛ13 и эотаксин), а также позитивная взаимосвязь с уровнями ИЛ6 и ИЛ8. Для выявления ранних «предикторов» ответа на терапию были проанализированы уровни цитокинов профиля в группах пациентов в зависимости от эффекта по критериям EULAR, а также достигших ремиссии по DAS28, SDAI и CDAI к 24-й неделе терапии. В качестве возможных ранних предикторов ответа к 24-й неделе терапии можно выделить повышение уровня (пкг/мл) ИЛ17 – как исходное, что регистрировалось среди пациентов первой группы (107,2 [25,5; 433,3] и 17,3 [6,1; 120,5]), так и через 12 нед лечения: 70,8 [68,5; 93,7] и 58,2 [46,4; 69,8] среди пациентов с хорошим и умеренным/отсутствием эффекта терапии соответственно ($p < 0,05$). При сравнении базальных уровней цитокинов в группах с различным клиническим ответом на 24-й неделе у пациентов с «хорошим» эффектом терапии обнаружено повышение концентраций ИЛ1 β , ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИФН γ , MCP1, MIP1 α , ФНО α и VEGF.

Таким образом, при исследовании динамики уровня цитокинов на фоне терапии оригинальным РТМ (Мабтера®) и биоаналогом (Ацеллбия®) отмечено сходное влияние препаратов на уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста. Оба препарата приводят к снижению концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α , противовоспалительных цитокинов: ИЛ1Ра, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, факторов роста: ИЛ7, ГМ-КСФ, FGF-basic и хемокинов: MCP1 уже через 12–16 нед после первой инфузии.

В других исследованиях была изучена динамика показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA РФ, АЦБ), иммуноглобулинов классов G, M и A, количество В-лимфоцитов у больных РА через 12 и 24 нед на фоне терапии препаратом Ацеллбия® [385, 386].

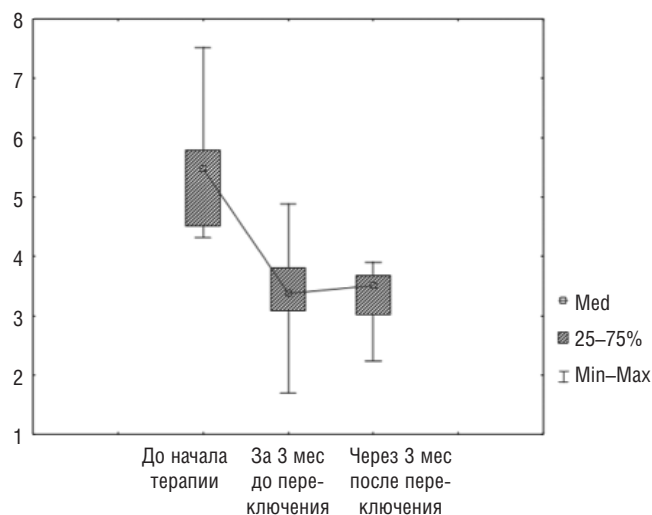


Рис. 5. Динамика индекса DAS28 в группе пациентов, переключенных с оригинального препарата (Мабтера®) на биоаналог (Ацеллбия®)

Среди включенных в исследование пациентов 18 (90%) были позитивны по IgM РФ, 16 (80%) — по IgA РФ, 20 (100%) — по АЦЦП и 18 (90%) — по антителам к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Высокопозитивные уровни IgM РФ регистрировались у 17 (85%), IgA РФ — у 10 (50%), АЦЦП — у 16 (80%) и АМЦВ — у 17 (85%) пациентов. До начала терапии РТМ в группе пациентов с хорошим эффектом терапии уровень АМЦВ был достоверно выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом или отсутствием эффекта препарата (Ме 1000 [1000; 1000] и 225,9 [60,8; 654,5] Ед/мл соответственно; $p < 0,05$), также отмечалась тенденция к более высокому уровню IgM РФ среди пациентов с хорошим эффектом РТМ (414 [263; 502] и 170 [52,5; 519] МЕ/мл; $p = 0,05$), уровни остальных показателей в этих группах больных достоверно не различались. На фоне лечения препаратом Ацеллбия® достоверное снижение концентрации IgM РФ в сыворотках у «ответивших» на терапию выявлено на 12-й, 24-й неделях и составляло соответственно 79,7 и 87,1% от исходного уровня (табл. 13). При этом у 10% IgM РФ-позитивных больных РА произошла «сероконверсия» в IgM РФ-отрицательные результаты. Уровень IgA РФ достоверно снижался на 72 и 85% от исходного уровня соответственно на 12-й и 24-й неделях у больных с хорошим эффектом, а у больных с удовлетворительным ответом — на 59,7% на 12-й неделе и на 67,5% на 24-й неделе. По группе в целом среднее значение содержания IgA РФ к 24-й неделе соответствовало норме. Концентрация АЦЦП в сыворотках оставалась высокой на всем протяжении наблюдения. Тем не менее у 15% АЦЦП-позитивных больных произошла «сероконверсия» АЦЦП. Уровень АМЦВ достоверно уменьшался — на 46,4 и 60,8% соответственно через 12 и 24 нед после начала применения РТМ. Деpletion CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абсолютное содержание — 0), к 24-й неделе отмечено нарастание уровня CD19+ В-лимфоцитов (0,0030 [0,0003; 0,0270] • 10⁹/л), depletion к 24-й неделе сохранялась у 14 (70%) пациентов, у двух пациентов, не ответивших на терапию, регистрировалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе. Достоверное снижение уровня IgG у ответивших на терапию РТМ наблюдалось к 24-й неделе и составило 15,4% от исходного уровня. Снижение уровня IgM через 24 нед отмечено у 36,4%. Достоверное снижение уровня IgA на 37,3% выявлено также на 24-й неделе. Однако средние уровни иммуноглобулинов во всех группах пациентов оставались в пределах нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение биоаналога РТМ (Ацеллбия®) у пациентов с активным РА, резистентным к стандартному лечению

БПВП и ГК, приводит к достоверному снижению активности заболевания, лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), а также концентрации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ). По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, достигающее 40% через 28 нед после введения препарата [387–389]. В нашей группе пациентов наблюдалась нормализация концентрации СРБ к 24-й неделе, а СОЭ — уже через 12 нед после первой инфузии препарата. Наряду со снижением уровней маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ) наблюдалось достоверное уменьшение концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики АЦЦП. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55–73% через 8 нед после начала терапии РТМ [390–392]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотках больных РА, противоречивы. В исследовании А. Tsiakalos и соавт. [393] было продемонстрировано достоверное снижение уровня IgA РФ через 1–2 мес после введения РТМ, однако М. Vokagewa и соавт. [394] не выявили статистически значимой динамики данного показателя. Лечение препаратом Ацеллбия® не влияло на концентрацию АЦЦВ, но ассоциировалось со снижением титров АМЦВ, что соответствует данным других авторов [393, 395, 396]. Полагают, что выраженное уменьшение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих РТМ, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [397]. По нашим данным, концентрация АЦЦП оставалась стабильной на фоне применения РТМ, а отрицательная сероконверсия АЦЦП-позитивных результатов отмечалась в основном среди пациентов с низкокпозитивными уровнями данных антител. Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзитная, но почти полная depletion В-лимфоцитов периферической крови [350, 352, 358]. В нашей группе больных, получавших препарат Ацеллбия®, полная depletion CD19+ В-лимфоцитов выявлялась к 12-й неделе у всех пациентов и сохранялась до 24-й недели у 70% больных.

Заключение

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе ИВРЗ и аутоиммунных заболеваний другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют Toll-подобные рецепторы, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли антиген-презентирующих клеток; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При ИВРЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам В_{рег}, Т_{рег}, фолликулярных Т-хелперных клеток и ДК. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами аутоиммунных заболеваний и играю-

Таблица 13 Динамика активности заболевания, уровней острофазовых показателей и аутоантител на фоне терапии РТМ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	DAS28	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	IgM РФ, МЕ/мл
Исходно	4,7 [3,8; 5,6]	18 [10; 37]	10 [3,2; 35,2]	50 [13,4; 189]
После 1-го курса	4,3 [3,6; 5,1]*	12 [6; 25]*	6,7 [2; 18,8]*	23,5 [9,5; 102,8]*
После 2-го курса	4,1 [3,3; 5,01]*	12 [6; 22]*	5,8 [1,8; 15,1]*	18,6 [9,5; 82]*
После 3-го курса	3,9 [3,2; 4,7]*	10 [5; 21]*	7 [1,9; 13,9]*	10,6 [9,5; 27,7]*
После 4-го курса	4,15 [3,5; 4,5]*	10 [7; 18]*	7 [1,9; 20,7]*	11,6 [9,5; 23]*
После 5-го курса	3,6 [3,4; 4,3]*	10 [5; 20]*	7 [1,2; 17,9]	9,5 [9,5; 52,2]

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 14 Показания к применению РТМ при ИВРЗ

РА [30, 31]	АНЦА-СВ [31, 398, 399]	СКВ [31, 109-113]	СШ [237, 400]	ИВМ [401, 402]	ССД [403]
Возможно назначение в качестве «первого» ГИБП у высокосеропозитивных по АЦЦП и IgM РФ Другие показания для назначения в качестве «первого» ГИБП: • лимфомы в анамнезе • латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики) • демиелинизирующие заболевания в анамнезе • злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет • синдром Фелти • ревматоидный васкулит • у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНОα назначение РТМ целесообразнее, чем «переключение» на другой ингибитор ФНОα	• Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): – опухоли мочевого пузыря в анамнезе – женщины в пременопаузе – НЛР и непереносимость в анамнезе – высокий риск инфекционных осложнений? – носительство гепатита С? • Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес) или обострение на фоне ЦФ • Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость АЗА, МТ, ММФ)	• При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (гидроксихлорохин и по крайней мере два иммуносупрессивных препарата, включая МТ, АЗА, ММФ, ЦФ) или ГК-зависимости (обычно доза ГК >10 мг/сут в зависимости от коморбидности и НЛР) – при поражении почек и ЦНС предпочтительнее назначать РТМ (при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительнее назначать БЛМ) • При АФС у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25•10⁹/л), несмотря на стандартную терапию и катастрофический АФС	• Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии • Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии • Системные проявления: КГВ, артрит, ИЗЛ, периферическая нейропатия (особенно мононеврит), лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам	• У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м ежемесячно или 1–2 г/сут п/о, или ЦсА 3–5 мг/кг/сут, или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течение 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес • У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/сут, АЗА 2 мг/кг/сут или МТ 15–25 мг/нед (+ фолиевая кислота) при наличии счета ММТ-8 (<125) и не менее двух показателей CSM и обнаружении антисинтетазных антител (анти-Jo1, анти-Mi-2 и др.)	• Артрит (при неэффективности предшествующей терапии МТ, ГК и гидроксихлорохином) • При ИЗЛ при неэффективности предшествующей терапии ММФ и ЦФ • При кальцинозе

Примечание. ММТ – Manual Muscle Testing, CST – Core Set Measures, ЦсА – циклоспорин А.

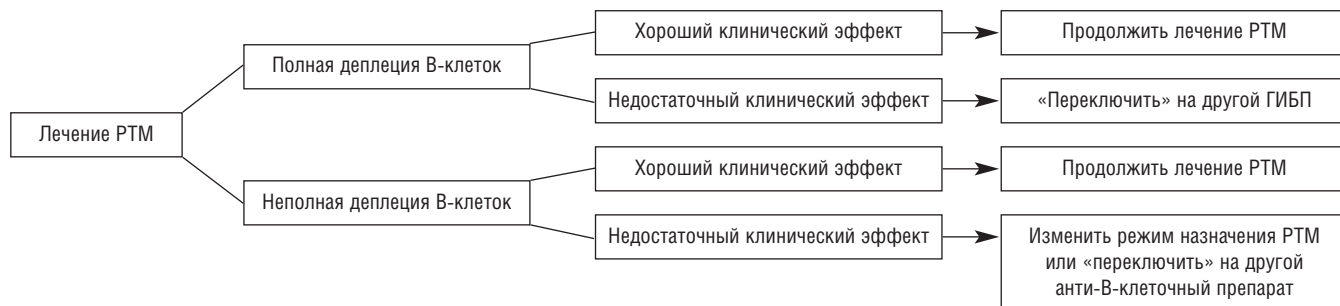


Рис. 6. Тактика применения РТМ при ИВРЗ

щие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-В-клеточная терапия, вызывающая деpleцию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге аутоиммунных заболеваний. Ее эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, стимуляция), Т-лимфоцитов и ДК. Анти-В-клеточная терапия может рассматриваться при наличии соответствующих показаний как важный компонент терапии широкого спектра ИВРЗ (табл. 14, рис. 6), способствующий улучшению прогноза при наиболее тяжелых формах этих заболеваний. Дальнейшее изучение «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых «мишеней» имеют важное значение для прогресса современной ревматологии, в отношении совершенствования стратегии и персонализации терапии ИВРЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
- Baker KE, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-33. doi: 10.1172/JCI78088
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716-24. doi: 10.1038/ni.3731
- Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest*. 2015;125:2203-10. doi: 10.1172/JCI78083
- Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(5):303-15. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2194-202. doi: 10.1172/JCI78084
- Jennwein MF, Alter G. The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation. *Trends Immunol*. 2017;38(5):358-72. doi: 10.1016/j.it.2017.02.004
- Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):244-55. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.015
- Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):133-45. doi: 10.1038/nrrheum.2018.1
- Von Borstel A, Sanders JS, Rutgers A, et al. Cellular immune regulation in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2018 Apr;17(4):413-21. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.002
- Dörner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy — new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov;12(11):645-57. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
- Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2016 Dec;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Front Immunol*. 2017;4(8):1245. doi: 10.3389/fimmu.2017.01245
- Hofmann K, Clauser AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-48 [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
- Sakkas LI, Daoussis D, Mavropoulos A, et al. Regulatory B cells: New players in inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1133-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.007
- Taha R, El-Haddad H, Almuallim A, et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol*. 2017 Dec 15;9:201-14. doi: 10.2147/OARRR.S149373
- Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y
- Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
- Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
- Sanz I. Connective tissue diseases: targeting B cells in SLE: good news at last! *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):255-6. doi: 10.1038/nrrheum.2011.48
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
- Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
- Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(2):99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759

33. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-11117
34. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
35. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
36. Scherer HU, Huizinga TWJ, Krönke G, et al. The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
37. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
38. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
39. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
40. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. Interleukin (IL)-17-producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(3):284-92. doi: 10.1111/cei.12771
41. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open*. 2018;4(1):e000256. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000256
42. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
43. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, et al. A single infusion of rituximab delays the onset of arthritis in subjects at high risk of developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
44. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
45. Food and Drug Administration [webpage on the Internet]. Questions and Answers on Rituximab (added 12/19/2006). Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722191606/>; <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109107.htm>. Accessed August 9, 2017.
46. Lally L, Spiera R. B-cell-targeted therapy in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):15-20. doi: 10.1097/BOR.0000000000000235
47. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):580-91. doi: 10.1038/s41584-018-0065-x
48. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
49. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1213277
50. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):3151-9. doi: 10.1002/art.38788
51. Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-85. doi: 10.1681/ASN.2014010046
52. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheum*. 2016;68(7):1700-10. doi: 10.1002/art.39637
53. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
54. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404
55. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:542-8. doi: 10.1002/art.33361
56. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3760-9. doi: 10.1002/art.34583
57. Bunch DO, McGregor JG, Khandoobhai NB, et al. Decreased CD5+ B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:382-91. doi: 10.2215/CJN.03950412
58. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
59. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1150-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-21
60. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 7. doi: 10.1186/s13063-017-1857-z
61. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
62. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1153-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu452
63. Recillas-Gispert C, Serna-Ojeda JC, Flores-Suarez LF. Rituximab in the treatment of refractory scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(12):2279-84. doi: 10.1007/s00417-015-3198-5
64. Henderson SR, Copley SJ, Pusey CD, et al. Prolonged B cell depletion with rituximab is effective in treating refractory pulmonary granulomatous inflammation in granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e229. doi: 10.1097/MD.0000000000000229

65. Umezawa N, Kohsaka H, Nanki T, et al. Successful treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA; formerly Churg-Strauss syndrome) with rituximab in a case refractory to glucocorticoids, cyclophosphamide, and IVIg. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):685-7. doi: 10.3109/14397595.2013.874734
66. Thiel J, Hassler F, Salzer U, et al. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R133. doi: 10.1186/ar4313
67. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
68. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open*. 2019 Jun 5;5(1):e000905. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000905
69. Wéndt M, Gunnarsson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(2):116-9. doi: 10.3109/03009742.2011.620573
70. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3770-8. doi: 10.1002/art.34584
71. Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-Cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):736-44. doi: 10.2215/CJN.07340713
72. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multi-centre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):532-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket381
73. Nagafuchi H, Atsumi T, Hatta K, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):603-8. doi: 10.3109/14397595.2014.981945
74. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1394-400. doi: 10.2215/CJN.08821209
75. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):125-30. doi: 10.3899/jrheum.110143
76. Calich AL, Puechal X, Pugno G, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun*. 2014;50:135-41. doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.002
77. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF 3rd, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2017;3(2):394-402. doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.004
78. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, et al. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(5):1045-53. doi: 10.1002/art.40032
79. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
80. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ 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):147-58 [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
81. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 2009;155(1):136-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.049
82. Pillebout E, Rocha F, Fardet L, et al. Successful outcome using rituximab as the only immunomodulation in Henoch-Schönlein purpura: case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):2044-6. doi: 10.1093/ndt/gfr137
83. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: Rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheum*. 2018;70(1):109-14. doi: 10.1002/art.40339
84. Lundberg S, Westergren E, Smolander J, Bruchfeld A. B cell-depleting therapy with rituximab or ofatumumab in immunoglobulin A nephropathy or vasculitis with nephritis. *Clin Kidney J*. 2017;10(1):20-6. doi: 10.1093/ckj/sfw106
85. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, et al. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res*. 2017;65(1):186-92. doi: 10.1007/s12026-016-8827-5
86. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Long-term remission of corticosteroid- and cyclophosphamide-resistant Henoch-Schönlein purpura with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(1):83-4. doi: 10.3109/03009742.2015.1058417
87. Pindi Sala T, Michot JM, Snanoudj R, et al. Successful outcome of a corticoid-dependent Henoch-Schönlein purpura adult with rituximab. *Case Rep Med*. 2014;2014:619218. doi: 10.1155/2014/619218
88. Crayne CB, Eloise E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):71. doi: 10.1186/s12969-018-0285
89. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835-42. doi: 10.1002/art.34322
90. Saadoun D, Rigon MR, Sene D, et al. Rituximab plus PEG-interferon- α /ribavirin compared with PEG-interferon- α /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010;116(3):326-34. doi: 10.1182/blood-2009-10-248518
91. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, et al. Rituximab combined with PEG-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1431-6. doi: 10.1136/ard.2007.081653
92. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843-53. doi: 10.1002/art.34331
93. Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup [sic] study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2531-40. doi: 10.1002/art.24703
94. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. PEGylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010;116(3):343-53. doi: 10.1182/blood-2009-10-245878

95. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):714-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.033
96. Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, et al. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: phase II clinical trial and systematic review. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):889-96. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.013
97. Petrarca A, Rigacci L, Monti M, et al. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl 1):S129-S133. doi: 10.1016/S1590-8658(07)80025-9
98. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1230-3. doi: 10.1136/ard.2002.004929
99. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget.* 2017;8(25):41764-77. doi: 10.18632/oncotarget.16986
100. Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(4):643-7. doi: 10.1002/acr.21856
101. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
102. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
103. Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(6):326-37. doi: 10.1038/nrrheum.2010.68
104. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
105. Kansal R, Richardson N, Neeli I, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11(482):eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648
106. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
107. Murphy G, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus – past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(7):403-12. doi: 10.1038/s41584-019-0235-5
108. Sanz I. Systemic lupus erythematosus: Extent and patterns of off-label use of rituximab for SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):700-2. doi: 10.1038/nrrheum.2016.191
109. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011
110. Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):781-90. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.011
111. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
112. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
113. Pons-Estel BA, Bonfá E, Soriano ER, et al. Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
114. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
115. 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;20:709-16. doi: 10.1177/0961203310395802
116. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. 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: 10.1002/art.34359
117. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;2:95-8. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112270
118. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after Rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1502-9. doi: 10.2215/CJN.01070118
119. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology.* 2005;44(12):1542-5. doi: 10.1093/rheumatology/kei080
120. 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: 10.1002/art.24341
121. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009
122. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
123. Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcomes 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
124. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1724-31. doi: 10.1136/ard.2007.083162
125. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zengjanchi K, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(5):826-33.
126. 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.
127. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3038-47. doi: 10.1002/art.30466
128. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, 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: 10.1177/0961203312446627
129. 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: 10.1002/art.27541

130. Pinto LF, Velasquez CJ, Prieto C, et al. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1219-26. doi: 10.1177/0961203311409273
131. Wang CR, Weng CT, Liu MF. Monocentric experience of the rituximab therapy in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome with warfarin therapy failure. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):e7-e8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.012
132. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):470-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex395
133. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med*. 2016;4(1):e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182
134. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al; Groupe Cooperatif sur le Lupus Renal. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7429. doi: 10.1097/MD.00000000000007429
135. Aguiar R, Araujo C, Martins-Coelho G, et al. Use of Rituximab in systemic lupus erythematosus: a single Center experience over 14 years. *Arthritis Care Res*. 2017;69:257-62. doi: 10.1002/acr.22921
136. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):802-11. doi: 10.1177/0961203317749047
137. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(4):14-26 [Torgashina AV, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(4):14-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161
138. Tsanyan ME, Soloviev SK, Radenska-Lopovok SG, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with Rituximab. *Folia Medica*. 2014;56:245. doi: 10.1515/folmed-2015-0003
139. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus — a prospective pilot study. *Rheumatology*. 2011;50:1640-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker176
140. Niaz FA, Aleem A. Response to rituximab in a refractory case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2010;21:109.
141. Gupta R, Ezeonyeji A, Thomas A, et al. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: Response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus*. 2011;20:1547-50. doi: 10.1177/0961203311411349
142. Sardesai VV, Sardesai VR, Agarwal TD. Steroid-resistant autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Indian J Dermatol*. 2015;60:106. doi: 10.4103/0019-5154.147874
143. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus*. 2013;22:664-74. doi: 10.1177/0961203313485489
144. Boyero RG, Esteve EM, Esteve MM, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenia purpura: a refractory case without lupus activity. *Reumatol Clin*. 2013;9:373-5. doi: 10.1016/j.reuma.2012.11.006
145. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):424-9. doi: 10.1002/ajh.24999
146. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:470-5. doi: 10.1136/ard.2006.057885
147. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004
148. Aakjaer S, Bendstrup E, Ivarsen P, Madsen LB. Continuous Rituximab treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2017 Sep 30;22:263-5. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.09.012
149. Dioszegi A, Tarr T, Nagy-Vincze M, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1552-8. doi: 10.1177/0961203318768890
150. Bakshi J, Hassan S, D'Cruz D, Chan A. Rituximab therapy in refractory macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22:1544-6. doi: 10.1177/0961203313504634
151. Wang CR, Liu MF, Weng CT, et al. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):392-9. doi: 10.1080/03009742.2017.1420817
152. Montes-Rivera G, Rios G, Vila LM. Efficacy of Rituximab in a systemic lupus erythematosus patient presenting with diffuse alveolar hemorrhage. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:6031053. doi: 10.1155/2017/6031053
153. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of response to B-cell depletion using Rituximab in cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1432-40. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793
154. Parodis I, Lopez Benavides AH, Zickert A, et al. The impact of belimumab and rituximab on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jul 28. doi: 10.1002/acr.23718
155. Peterknecht E, Keasey MP, Beresford MW. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): A systematic review. *Lupus*. 2018;27(13):2135-45. doi: 10.1177/0961203318804879
156. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al. Efficacy and safety of Rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Pediatr*. 2017;187:213-9.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002
157. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):1013-21. doi: 10.1007/s00467-017-3583-x
158. Ishaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
159. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineres JE, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in latin american patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;10:108-11. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.012
160. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet M-E, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol*. 2016;35:517-22. doi: 10.1007/s10067-015-3166-9
161. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of Rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72:197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z

162. Davies R, Sangle S, Jordan N, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:574-82. doi: 10.1177/0961203313483376
163. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, et al. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1751-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201442
164. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, et al. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology*. 2011;50:1401-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker018
165. 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;13:75. doi: 10.1186/ar3337
166. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Lopez-Villanueva R, et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study. *Reumatol Clin*. 2010;6:250-5. doi: 10.1016/j.reuma.2009.11.004
167. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2157-60. doi: 10.1093/ndt/gfp002
168. 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;25:3586-92. doi: 10.1093/ndt/gfq256
169. Galarza C, Valencia D, Tobon GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:124-8. doi: 10.1007/s12016-007-8028-z
170. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213-9. doi: 10.1177/0961203309351541
171. Gottenberg J-E, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-20. doi: 10.1136/ard.2004.029694
172. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:330-4. doi: 10.1136/ard.2007.079095
173. Lateef A, Lahiri M, Teng G, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus*. 2010;19:765-70. doi: 10.1177/0961203309358599
174. Reynolds J, Toescu V, Yee C, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus*. 2009;18:67-73. doi: 10.1177/0961203308094653
175. Sutter JA, Kwan-Morley J, Dunham J, et al. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20): factors associated with B lymphocyte recovery. *Clin Immunol*. 2008;126:282-90. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.012
176. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2007;17:191-7. doi: 10.3109/s10165-007-0565
177. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:83. doi: 10.1186/ar195
178. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA, et al. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):384-96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010
179. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:146-57. doi: 10.1177/0961203309350752
180. Dias SS, Rodriguez-Garcia V, Nguyen H, et al. Longer duration of B cell depletion is associated with better outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1876-81. doi: 10.1093/rheumatology/kev036
181. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1502-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq055
182. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, 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;51:1208-15. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
183. Marquez A, Davila-Fajardo CL, Robledo G, et al. IL2/IL21 region polymorphism influences response to rituximab in systemic lupus erythematosus patients. *Mol Biol Rep*. 2013;40:4851-6. doi: 10.1007/s11033-013-2583-6
184. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:259-62. doi: 10.1136/ard.2006.067124
185. Robledo G, Davila-Fajardo CL, Marquez A, et al. Association between -174 interleukin-6 gene polymorphism and biological response to rituximab in several systemic autoimmune diseases. *DNA Cell Biol*. 2012;31:1486-91. doi: 10.1089/dna.2012.1684
186. Robledo G, Marquez A, Davila-Fajardo CL, et al. Association of the FCGR3A-158F/V gene polymorphism with the response to rituximab treatment in Spanish systemic autoimmune disease patients. *DNA Cell Biol*. 2012;31:1671-7. doi: 10.1089/dna.2012.1799
187. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1586-91. doi: 10.1002/art.39085
188. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1290. doi: 10.1056/NEJMc1
189. Kumar D, Roubey RAS. Use of Rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;12:40-4. doi: 10.1007/s11926-009-0074-5
190. Erkan D, Vega J, Ramon G, et al. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65:464-71. doi: 10.1002/art.37759
191. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr 11. pii: S0049-0172(18)30097-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.001
192. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1085-90. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004
193. Rodriguez-Pinto I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(1):26-30. doi: 10.1177/1759720X14554793
194. Dogru A, Ugan Y, Sahin M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome treated with rituximab: A case report. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(2):145-7. doi: 10.5152/eurjrh.2017.160073
195. Gkogkolou P, Ehrchen J, Goerge T. Severe antiphospholipid antibody syndrome – response to plasmapheresis and rituximab. *J Dermatol Treat*. 2017;28(6):564-66. doi: 10.1080/09546634.2017.1282599

196. Sukara G, Baresic M, Sentic M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus treated with rituximab: case report and a review of the literature. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(2):169-75.
197. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett.* 2018 Mar;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
198. Okamoto M, Okano A, Akamatsu S, et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2006;20(1):172-3. doi: 10.1038/sj.leu.2403996
199. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249
200. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
201. 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(Suppl 71):S17-S22.
202. Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
203. 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: 10.3899/jrheum.120778
204. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):257-8. doi: 10.3109/03009742.2013.869617
205. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
206. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology.* 2010;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
207. Jordan S, Distler JH, 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.* 2015;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
208. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-36. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
209. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multi-center, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):625-31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
210. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
211. Sari A, Guven D, Armagan B, et al. Rituximab experience in patients with long-standing systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A series of 14 patients. *J Clin Rheumatol.* 2017 Dec;23(8):411-5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000000
212. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Acta Clin Belg.* 2018 Apr;73(2):119-25. doi: 10.1080/17843286.2017.1
213. Boonstra M, Meijs J, Dorjee AL, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open.* 2017 Jul 28;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-0003
214. Lepri G, Avouac J, Airo P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):181-5.
215. Vilela VS, Maretti GB, Gama LM, et al. Rituximab for the therapy of systemic sclerosis: a series of 10 cases in a single center. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Sep-Oct;56(5):458-63. doi: 10.1016/j.rbre.2016.06.003
216. Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):979-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
217. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73 [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):265-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
218. Конева ОА, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Ковалева НВ. Значение компьютерной томографии высокого разрешения в оценке эффективности ритуксимаба у пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):591-9 [Koneva OA, Desinova OV, Ananyeva LP, Kovaleva NV. The importance of high-resolution computed tomography in evaluating the efficacy of rituximab in patients with interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):591-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-591-599
219. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):709-15 [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):709-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-709-715
220. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Mar 8;378(10):931-9. doi: 10.1056/NEJMcp170251
221. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1541-4. doi: 10.1136/ard.2007.083865
222. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960-96. doi: 10.1002/art.27314
223. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085
224. Carubbi 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: 10.1186/ar4359
225. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, et al. Brief report: ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2015;67(6):1623-8. doi: 10.1002/art.39088
226. 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: 10.1136/annrheumdis-2012-202293

227. Meiners PM, Arends S, Meijer JM, et al. Efficacy of retreatment with rituximab in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):443-4.
228. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2016;67:102-10. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
229. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1933-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304
230. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2017;69(7):1440-50. doi: 10.1002/art.40093
231. Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):412-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212268
232. Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150749. doi: 10.1371/journal.pone.0150749
233. Fox RI, Fox CM. Sjögren syndrome: why do clinical trials fail? *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):519-30. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.009
234. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan;85(1):15-22. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.06.004
235. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) is sensitive to show efficacy of rituximab treatment in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:472-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203736
236. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, et al. Detailed analysis of the articular domain in patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol*. 2017;44:292-6. doi: 10.3899/jrheum.160459
237. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologics, management of fatigue and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res*. 2017;69:517-27. doi: 10.1002/acr.22968
238. Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017;182:62-71. doi: 10.1016/j.clim.2017.05.002
239. Chen MH, Chen CK, Chou HP, et al. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):1077-84.
240. Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):208-12.
241. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):84-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200086
242. Seror R, Sordet C, Guillemin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:351-7. doi: 10.1136/ard.2006.057919
243. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1297-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200460
244. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2016;68:977-85. doi: 10.1002/art.39518
245. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;57:310-7. doi: 10.1002/art.22536
246. Clair EW St, Levesque MC, Prak ETL, et al. Autoimmunity centers of excellence, rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1097-106. doi: 10.1002/art.37850
247. Verstappen GM, Kroese FGM, Meiners PM, et al. B cell depletion therapy normalizes circulating follicular Th cells in primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol*. 2017;44:49-58. doi: 10.3899/jrheum.160313
248. Lindop R, Arentz G, Bastian I, et al. Long-term Ro60 humoral autoimmunity in primary Sjögren's syndrome is maintained by rapid clonal turnover. *Clin Immunol*. 2013;148:27-34. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.015
249. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013;8:e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868
250. Pollard RP, Abdulahad WH, Bootsma H, et al. Predominantly proinflammatory cytokines decrease after B cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:2048-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203447
251. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015;373(4):393-404. doi: 10.1056/NEJMc1506827
252. Ghirardello A, Borella E, Boggio M, et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(3):69-75. doi: 10.1007/s13317-014-0060-4
253. Barsotti S, Cioffi E, Tripoli A, et al. The use of rituximab in idiopathic inflammatory myopathies: description of a monocentric cohort and review of the literature. *Reumatismo*. 2018 Jul 6;70(2):78-84. doi: 10.4081/reumatismo.2
254. Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):26-36. doi: 10.1093/rheumatology/kew146
255. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601-7. doi: 10.1002/art.20849
256. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2007;143:763-7. doi: 10.1001/archderm.143.6.763
257. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology*. 2009;48:968-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep157
258. Valiyl R, Casciola-Rosen L, Hong G, et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1328-34. doi: 10.1002/acr.20219
259. Mahler EAM, Blom M, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2011;50:2206-13. doi: 10.1093/rheumatology/ker088
260. Couderc M, Gottenberg J-E, Mariette X, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology*. 2011;50:2283-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker305
261. Marie I, Dominique S, Janvresse A, et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med*. 2012;106:581-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.001
262. 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;65:314-24. doi: 10.1002/art.37754

263. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):247-54. doi: 10.1093/rheumatology/kew396
264. Unger L, Kampf S, Lüthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology*. 2014;53:1630-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu024
265. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2015;54:1420-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev004
266. Rider LG, Yip AL, Horkayne-Szakaly I, et al. Novel assessment tools to evaluate clinical and laboratory responses in a subset of patients enrolled in the Rituximab in Myositis trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:689-96.
267. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19:353-9. doi: 10.1111/resp.12214
268. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, et al. Efficacy of Rituximab in refractory inflammatory myopathies associated with anti-synthetase auto-antibodies: An open-label, phase ii trial. *PLoS One*. 2015 Nov 5;10(11):e0133702. doi: 10.1371/journal.pone.0133
269. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome: A multicenter retrospective case review. *J Rheumatol*. 2018 Jun;45(6):841-50. doi: 10.3899/jrheum.170541
270. Khelkovskaya-Sergeeva AN, Antelava OA, Olunin YA, Tarasova GM, Lopatina NE, Palshina SE, Sazhina EG, Nasonov EL. Rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:741-2 [SAT0203].
271. Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. Rituximab in the treatment of Jo1 antibody-associated antisynthetase syndrome: anti-Ro52 positivity as a marker for severity and treatment response. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1566-74. doi: 10.3899/jrheum.15
272. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:1369-70.
273. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:264-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000182155.08982.60
274. Brulhart L, Waldburger J-M, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:974-5. doi: 10.1136/ard.2005.045898
275. Zappa MC, Trequattrini T, Mattioli F et al. Rituximab treatment in a case of antisynthetase syndrome with severe interstitial lung disease and acute respiratory failure. *Multidiscip Respir Med*. 2011;6:183-8. doi: 10.1186/2049-6958-6-3-183
276. Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:148-53. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.068
277. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, et al. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol*. 2011;38:1436-40. doi: 10.3899/jrheum.101321
278. Rios Fernandez R, Callejas Rubio J-L, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:1009-16.
279. Aggarwal R, Bando A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:740-9. doi: 10.1002/art.38270
280. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
281. Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ, Насонов ЕЛ. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на старые болезни. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):64-72 [Sedyshv SK, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on «old» disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1184
282. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650
283. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0
284. Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):352-60 [Sokol EV, Vasiliev VI. Treatment of IgG-related disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):352-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-352-360
285. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
286. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(5):536-42. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y
287. Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4002. doi: 10.1097/MD.0000000000004002
288. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):191-206. doi: 10.1111/cei.12641
289. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):364-6. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.020
290. Васильев ВИ, Пальшина СГ, Симонова МВ и др. Первый опыт применения ритуксимаба в терапии болезни Микулича. Терапевтический архив. 2010;82(6):62-6 [Vasil'ev VI, Pal'shina SG, Simonova MV, et al. The first experience with rituximab in the treatment of Mikulich's diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2010;82(6):62-6 (In Russ.)].
291. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1755-62. doi: 10.1002/art.27435
292. Седышев СХ, Васильев В.И. Ковригина ФМ и др. Заболевание, связанные с IgG4: характеристика группы больных и терапии ритуксимабом. Терапевтический архив. 2013;85(2):48-53 [Sedyshv SKh, Vasil'ev V.I. Kovrigina FM, et al. IgG4-related disease: characterization of the patient group and rituximab therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;85(2):48-53 (In Russ.)].
293. McMahon BA, Novick T, Scheel PJ, et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1366. doi: 10.1097/MD.0000000000001366
294. Zaidan M, Cervera-Pierot P, de Seigneux S, et al. Evidence of follicular T-cell implication in a case of IgG4-related systemic disease with interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):2047-50. doi: 10.1093/ndt/gfr097
295. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6
296. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1000. doi: 10.1093/rheumatology/kev438

297. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)*. 2015;29(1):122. doi: 10.1038/eye.2014.251
298. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207625
299. Pomponio G, Olivari D, Mattioli M, et al. Sustained clinical response after single course of rituximab as first-line monotherapy in adult-onset asthma and periocular xanthogranulomas syndrome associated with IgG4-related disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11143. doi: 10.1097/MD.0000000000000000
300. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A, et al. IgG4-related kidney disease: the effects of a Rituximab-based immunosuppressive therapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 20;9(30):21337-47. doi: 10.18632/oncotarget.25095
301. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J, et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(24):e6934. doi: 10.1097/MD.0000000000000006
302. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017 Sep 15;12(9):e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844
303. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, et al. Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1947-53. doi: 10.1016/j.cgh.2018.0
304. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1171-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605
305. Croft M, Siegel RM. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):217-33. doi: 10.1038/nrrheum.2017.22
306. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
307. Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol*. 2017;36(1):3-19. doi: 10.1080/08830185.2016.1276903
308. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFing effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
309. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400
310. 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
311. Lin W, 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;67:215-24. doi: 10.1002/art.38907
312. Carter LM, Isenberg DA. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074
313. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
314. 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*. 2017;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
315. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:355-56.
316. 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;32:490-4.
317. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27.
318. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
319. Aranow C, Dall'Era M, Byron M, et al., on behalf of the CALIBRATE investigators and Lupus Phase 2 trial of induction therapy with anti-CD20 (rituximab) followed by maintenance therapy with anti-BAFF (belimumab) in patients with active lupus nephritis [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:A690. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5711
320. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991
321. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):275. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2
322. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312907>
323. BEAT Lupus. <https://beatlupus.uk/> (2017).
324. ClinicalTrials.gov. NCT03054259
325. ClinicalTrials.gov. number NCT01773616
326. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01748084
327. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631538>
328. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02990286
329. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
330. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309

331. 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):104-9 [Beketova TV, Volkov MYu, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-Bcell 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):104-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-104-109
332. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
333. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:594-600. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.003
334. Kobelt G, Kasteng F. Access to Innovative Treatments in Rheumatoid Arthritis in Europe. 2009. Available at: [http://www.comparatorreports.se/Access to MS treatments - October 2009.pdf](http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20MS%20treatments%20-%20October%202009.pdf)
335. Baumgart DC, Misery L, Naeyaert S, Taylor PC. Biological Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Can Biosimilars Reduce Access Inequities? *Front Pharmacol*. 2019 Mar 28;10:279. doi: 10.3389/fphar.2019.00279
336. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209166
337. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:165-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937
338. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019 May 21;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
339. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
340. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars have arrived: Rituximab. *Arthritis*. 2018;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
341. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
342. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs*. 2018;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
343. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An extension study of PF-05280586, a potential Rituximab biosimilar, versus Rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586
344. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
345. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
346. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
347. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
348. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
349. Emery P, 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: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
350. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab. Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) trial. *J Rheumatol*. 2008;35:20-30.
351. Mease P, Szechinski J, Greenwald M, et al. Improvements in patient reported outcomes over 24 weeks for rituximab with methotrexate in rheumatoid arthritis patients in phase IIb trial (DANCER) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S138-9.
352. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
353. Deodhar A, Isaacs J, Rigby W, et al. Improved quality of life (QoL) with rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results from a phase III randomized controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl:S302.
354. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
355. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early, active rheumatoid arthritis (RA) who are naive to MTX [abstract]. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:14.

356. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:711–20. doi: 10.1002/acr.20419
357. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:351–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
358. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683–93. doi: 10.1093/rheumatology/ker116
359. Peterfy C, Emery P, Tak PP, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):170–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206015
360. Welsing PM, Borm GF, van Riel P. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage: a definition based on patient perspective. *J Rheumatol*. 2006;33:501–7.
361. Vastesager N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1114–21. doi: 10.1093/rheumatology/kep155
362. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1508–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203480
363. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
364. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603–8. doi: 10.1002/art.30152
365. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:865–7. doi: 10.1093/rheumatology/ken103
366. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune disease: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9(3):279–93. doi: 10.2217/ijr.14.18
367. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2209–14. doi: 10.1002/art.30427
368. Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine*. 2012;79:365–9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.004
369. Gupta J, Raval RC, Shah AN, et al. Low-dose rituximab as an adjuvant therapy in pemphigus. *Indian J Dermatol Venerol*. 2017;83(3):317–25. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1078_14
370. Robinson AJ, Vu M, Unglik GA, et al. Low-dose rituximab and concurrent adjuvant therapy for pemphigus: Protocol and single-centre long-term review of nine patients. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb 17. doi: 10.1111/ajd.12571
371. Moroni G, Depetri F, Del Vecchio L, et al. Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul 6. doi: 10.1093/ndt/gfw251
372. Barcellona W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013;91(6):546–51. doi: 10.1111/ejh.12199
373. Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90(6):494–500. doi: 10.1111/ejh.12102
374. Hua Chen, Wenjie Zheng, Jinmei Su, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1640–4. doi: 10.1093/rheumatology/ker176
375. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496–502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
376. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3896–908. doi: 10.1002/art.23059
377. Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimeric antibodies and synovial tissue response to rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;69(2):409–12. doi: 10.1136/ard.2009.109041
378. Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274–9 [Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):274–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-274-279
379. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472–84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
380. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019 57(4):188–96. doi: 10.5414/CP203360
381. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief report: safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88–94. doi: 10.1002/acr.23771
382. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases-evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003
383. Jog NR, James J. Biomarkers in connective tissue diseases. A. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1473–83. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003
384. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324–38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324–38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338

385. Авдеева АС, Артюхов АС, Дашинимаев ЭБ и др. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):46-55 [Avdeeva AS, Artyukhov AS, Dashinimaeva EB, et al. Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):46-55 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-46-55]
386. Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА и др. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):556-63 [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, et al. Immunological effects of a rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):556-63 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-556-563]
387. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:515-9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.007
388. Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl II):196.
389. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14-21 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2012-498]
390. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum*. 2006;54:723-32. doi: 10.1002/art.21650
391. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
392. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-a treatment. *Rheumatology*. 2005;32:2109-15.
393. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets Ther*. 2008;2:911-6. doi: 10.2147/BTT.S3939
394. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol*. 2007;66:467-83. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01995.x
395. Toubi E, Kesser A, Slobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:818-20. doi: 10.1136/ard.2006.062505
396. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 3:667. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.519
397. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
398. Guerry MJ, 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
399. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
400. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 1;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
401. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):816-28. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
402. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis. NHS England 16036/P, 2017.
403. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, on behalf of the Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithm for Systemic Sclerosis According to Expert. *Arthritis Rheum*. 2018;70:1820-8. doi: 10.1002/art.40560