

Новые аспекты применения Ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях

Д.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Отмечено, что широчайший спектр показаний (пока off label) для ритуксимаба (РТМ) в ревматологии, несомненно, требует подтверждения с помощью рандомизированных клинических исследований. К расширению показаний для терапии любыми генно-инженерными биологическими препаратами следует подходить с особой осторожностью из-за сложности и взаимодействия различных иммунорегуляторных механизмов. Тем не менее указано, что большой клинический опыт применения РТМ у самых тяжелых, резистентных к терапии пациентов может служить основанием для его назначения при ряде наиболее сложных воспалительных ревматических заболеваний (РЗ). Приведены новые данные о применении РТМ при самых разных по клинической картине, течению и патогенезу РЗ — спондилоартритах, системной красной волчанке, системных васкулитах и воспалительных миопатиях.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, спондилоартриты, системная красная волчанка, системные васкулиты, воспалительные миопатии, ритуксимаб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев dekar@inbox.ru

USE OF RITUXIMAB IN AUTOIMMUNE DISEASES: NEW ASPECTS

D.E. Karateyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It has been noted that off-label indication for Rituximab (RTX) in rheumatological care indubitably requires its confirmation in the randomized clinical trials. A particular cautious approach should be taken in extending the indications for therapy with gene-engineering biologicals because of the intricacy and interaction of different immunoregulatory mechanisms. Nonetheless, it is stated that much clinical experience with RTX used in most severely ill therapy-resistant patients may serve as a basis for its prescription in a number of most complex inflammatory rheumatic diseases (RDs). There is new evidence for the use of RTX in various RDs differing in their clinical picture, course, and pathogenesis, such as spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis.

Key words: gene-engineering biologicals, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, inflammatory myopathies, rituximab.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateyev dekar@inbox.ru

Развитие важнейшего направления современной терапии ревматических заболеваний (РЗ) — применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — связано в первую очередь с поиском новых методов лечения ревматоидного артрита (РА). Именно при РА впервые в ревматологии были использованы ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и продемонстрирована необходимость внедрения ГИБП с иными механизмами действия, поскольку оказалось, что ингибиторы ФНО α далеко не всегда позволяют удовлетворительно контролировать активность болезни. При РА была показана высокая эффективность анти-В-клеточного препарата Ритуксимаб (РТМ). Клиническая эффективность РТМ у больных РА с неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ингибиторов ФНО α подтверждена как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), включая такие крупные, как DANCER и REFLEX, так и в длительных открытых исследованиях [1–7]. Ритуксимаб рекомендован Европейской антиревматической лигой (EULAR) для лечения РА, резистентного к антагонистам ФНО α [8]. Имеются хорошие результаты практического применения РТМ в нашей стране, по данным Российского регистра пациентов с РА, получающих терапию РТМ [9–12].

РТМ — химерное моноклональное антитело к трансмембранному антигену В-лимфоцитов CD20. Основной ме-

ханизм действия РТМ при РЗ связан с деплецией В-лимфоцитов, несущих на поверхности клетки этот антиген, которая развивается по следующим основным механизмам: антителозависимая клеточная цитотоксичность, в которой участвуют естественные киллеры, моноциты и макрофаги; комплементзависимая клеточная цитотоксичность, при которой формирование на поверхности В-лимфоцита иммунного комплекса приводит к активации комплемента; индукция апоптоза В-клеток.

В-лимфоциты могут выполнять антиген-презентирующие функции, индуцируя запуск иммунной реакции, регулируют активность Т-лимфоцитов, являются источником ряда цитокинов и предшественниками плазматических клеток, продуцирующих антитела, в частности, аутоантитела [1, 3, 13]. После введения РТМ количество В-лимфоцитов в периферической крови существенно уменьшается, что ведет к снижению пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-лимфоцитами, снижению образования аутоантиген-специфичных В-клеток памяти, плазматических клеток, подавлению синтеза антител и образованию иммунных комплексов, активации Т-регуляторных клеток (CD4+, CD25+) и модуляции активности ряда других иммунокомпетентных клеток [2, 14].

Исходя из этого деплеция В-клеток оказывает многогранное терапевтическое действие на иммунное воспаление.

ние. Поскольку В-лимфоцитзависимые иммунопатологические механизмы, на которые оказывает действие РТМ, являются универсальными, его терапевтическое применение в ревматологии не ограничивается единственным официальным показанием — РА [15, 16], и РТМ является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета [16].

За последнее время было получено много интересных данных, раскрывающих новые аспекты применения РТМ при различных РЗ, включая спондилоартриты (СпА), системную красную волчанку (СКВ), системные васкулиты (СВ) и воспалительные миопатии (ВМ).

Спондилоартриты

До последнего времени опыт применения РТМ при СпА был минимальным. Существовали описания единичных случаев [17–19] с противоречивыми результатами. Недавно опубликованы результаты наблюдения 8 больных СпА из французского регистра РТМ AIR [20]. Группа больных СпА состояла из 3 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), 2 больных с недифференцированным СпА и 3 больных с псориатическим артритом. РТМ назначали по стандартной для РА схеме (2 инфузии по 1000 мг в течение 2 нед), у 5 больных его применяли на фоне терапии метотрексатом, у 6 — совместно с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК). У 2 пациентов (1 — с недифференцированным СпА и 1 — с болезнью Бехтерева) получен удовлетворительный ответ на лечение, включающий значительное уменьшение числа пораженных периферических суставов, снижение индекса активности BASDAI, лабораторных показателей активности и возможность уменьшения дозы ГК. Обострения кожного псориаза не было ни у одного пациента. Для поддержания клинического улучшения ответившим на РТМ пациентам назначали повторные курсы препарата.

Интересны результаты недавно опубликованного исследования, посвященного лечению РТМ (2 раза по 1000 мг) 20 больных АС (все рефрактерны к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, 90% позитивны по HLA B27), которых наблюдали в течение 24 нед [21]. В этом исследовании II фазы 10 пациентов ранее получали ингибиторы ФНО α , но лечение не принесло успеха, 10 больных — не получали такую терапию. Результаты применения РТМ существенно различались в зависимости от наличия терапии ингибиторами ФНО α в анамнезе. В группе получавших ингибиторы ФНО α ответ на терапию РТМ был хуже (30% достигли ASAS 20, 10% — ASAS 40, ни одного случая частичной ремиссии), чем в группе не принимавших ингибиторы ФНО α (50% ASAS 20, 40% ASAS 40, 30% достигли частичной ремиссии по критериям ASAS).

На Конгрессе EULAR в Риме (2010) были доложены результаты открытого исследования, касавшегося применения РТМ у 20 больных псориатическим артритом [22]. Пациенты были резистентны к проводившейся ранее терапии, причем 14 из них получали ингибиторы ФНО α , 9 — метотрексат. После проведения курса лечения РТМ (2 раза по 1000 мг) при наблюдении в течение 24 нед отмечено улучшение показателей суставного статуса, субъективного мнения пациентов, функциональных нарушений. Ответ на терапию по критериям ACR 20 составил 30%, ACR 50 — 20%, ACR 70 — 5%. Не выявлено отчетливого положительного действия РТМ на кожные проявления псориаза.

Данные наблюдения позволяют думать о наличии определенной подгруппы больных СпА, резистентных к стандартному лечению, у которых назначение РТМ может быть эффективным.

Системная красная волчанка

СКВ — заболевание, в патогенезе которого особенно важно образование аутоантител и иммунных комплексов, что приводит к хроническому воспалительному процессу, затрагивающему многие органы и системы. Современные схемы лечения с использованием высоких доз ГК, в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном, и цитотоксическими иммуносупрессорами (циклофосфамид, азатиоприн) значительно улучшили непосредственную и отдаленную выживаемость больных СКВ по сравнению с 60–70-ми годами XX в. При ряде тяжелых форм СКВ, в первую очередь у больных волчаночным нефритом, а также при более редких вариантах заболевания — катастрофическом антифосфолипидном синдроме, генерализованном васкулите, пневмоните, тяжелых поражениях ЦНС — прогноз остается весьма серьезным. Проблемой является закономерное и частое развитие нежелательных явлений на фоне высокодозной терапии ГК и цитостатиками. В связи с этим принципиальное значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии СКВ, селективно влияющих на ключевые звенья ее патогенеза.

Учитывая патогенез СКВ, в котором выработка аутоантител и формирование иммунных комплексов, т. е. В-лимфоцитзависимые процессы, играют важнейшую роль, применение анти-В-клеточной терапии с помощью РТМ является обоснованным с точки зрения механизмов развития заболевания [16, 23]. Имеется значительное количество описаний клинических случаев и сообщений из регистров [15, 16, 24], подтверждающих возможность эффективного лечения тяжелых и резистентных вариантов СКВ с помощью РТМ. В то же время 2 плацебоконтролируемых РКИ III фазы, в которых изучали применение РТМ при волчаночном нефрите (исследование LUNAR) и при СКВ без активного нефрита (EXPLORER), не показали значительного преимущества препарата и не достигли своих первичных конечных точек [25–27]. Противоречие между клиническими наблюдениями и результатами исследований LUNAR и EXPLORER широко обсуждается в литературе [28–30], тем более что результаты субанализов отдельных подгрупп пациентов, принимавших участие в РКИ, показывают наличие клинического эффекта РТМ.

Влияние РТМ на иммунологические показатели при СКВ в РКИ также требует обсуждения. Так, в исследовании LUNAR [26, 31] показано достоверно более выраженное снижение уровня антител к дуспиральной ДНК и повышение уровня комплемента у больных, получавших РТМ, по сравнению с плацебо (хотя не было различий между клинически ответившими и не ответившими пациентами).

В клинической практике применение РТМ у тяжелых больных СКВ продолжается, и данные регистров, представленные на Конгрессе EULAR (2010), включают в настоящее время большие когорты пациентов, что позволяет уточнить показания к применению препарата и вопросы безопасности, в частности, вероятность развития инфекционных осложнений.

Анализ данных из 5 центров, участвующих в Международном регистре биологических препаратов при СКВ

(International Registry for Biologics in SLE — IRBIS), показал, что среди 80 больных СКВ, получавших ГИБП в клинической практике, у всех применялся РТМ. Причинами назначения РТМ были: волчаночный нефрит (60%), тяжелое поражение кожи (14%), гематологические нарушения (14%), мышечно-скелетные поражения (9%), поражение ЦНС (7%), другие формы болезни (11%). У 57% пациентов РТМ назначали в комбинации с циклофосфамидом. Наблюдение за больными в течение 1 года продемонстрировало выраженную положительную динамику активности СКВ и возможность успешного снижения дозы ГК [32].

Большая группа пациентов с СКВ (128 больных), получавших лечение РТМ, была прослежена в рамках испанского регистра BIOGEAS [33] в течение 24 мес. Причиной для назначения РТМ было наличие следующих резистентных к стандартной терапии проявлений/осложнений болезни: люпус-нефрит (у 46% больных), гематологические нарушения (у 31%), стойкое поражение кожи (у 10%), артрит (у 6%), поражение легких (у 5,5%), люпус-ЦНС (у 5%), серозит (у 5%), поражение ЖКТ (у 4%), миокардит (у 2%), поражение мышц (у 2%), лимфома (у 2%). В целом ответ на лечение РТМ наблюдался у 78% больных (у 45% — полный, 33% — частичный). В течение наблюдения у 29% пациентов развился рецидив, средняя длительность с момента проведения курса РТМ до рецидива составила 16 мес; отмечено 16 случаев серьезных инфекций.

Возможно, существует вариант СКВ, при котором именно РТМ дает ярко выраженный и очень длительный клинический эффект. Так, S. Iwata и соавт. [34] продемонстрировали, что даже единственный курс РТМ может приводить к длительной (около 2 лет) ремиссии у больных СКВ, резистентных к стандартной терапии. Длительный эффект терапии РТМ авторы связывают со стойкой деплецией В-лимфоцитов памяти, а рецидив активности — с активацией Т-лимфоцитарного звена, подчеркивая гетерогенность СКВ на уровне иммунологических механизмов развития воспаления.

Системные васкулиты

СВ — группа тяжелых иммуновоспалительных заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов разного калибра; среди них важную роль играют васкулиты, характеризующиеся преимущественно поражением мелких сосудов, ассоциирующиеся с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), к которым относятся гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит. Синтез АНЦА является патогенетически значимым в развитии воспалительного поражения сосудов. В-лимфоциты участвуют в образовании гранулем в очагах воспаления. Серьезную проблему представляет криоглобулинемический васкулит (смешанный криоглобулинемия — СК), этиологически связанный с инфицированием вирусом гепатита С, при котором наблюдается пролиферация клонов В-клеток, синтезирующих патологический иммуноглобулин. Таким образом, активация В-клеточного звена иммунной системы с развитием иммунокомплексного воспаления, как и для СКВ, характерна для СВ.

Традиционное лечение СВ близко к таковому СКВ и включает высокие дозы ГК, циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, при этом закономерно возникают те же проблемы безопасности и переносимости терапии. Данные методы лечения не позволяют полностью контролировать активность болезни у ряда пациентов, в частности, проблематично лечение больных СК, которым

требуется также противовирусная терапия. Анти-В-клеточная терапия применяется при СВ в небольших открытых исследованиях достаточно давно [35, 36], число публикаций на эту тему велико, хотя группы пациентов были небольшими (до 15 человек), при этом было показано, что ответ на терапию РТМ при АНЦА-ассоциированных СВ и СК наблюдался у 75–90% пациентов [16, 29].

Более поздние работы со значительно большим числом включенных пациентов, в том числе результаты практического применения РТМ по данным регистров, подтверждают эффективность препарата при СВ.

В открытом ретроспективном многоцентровом исследовании R.V. Jones и соавт. [37] РТМ назначали 65 больным с АНЦА-ассоциированными СВ. Пациентам проводили от 1 до 5 курсов терапии РТМ. Авторы достигли впечатляющих результатов, получив 75% полных и 23% частичных клинических ремиссий, при этом не ответил на терапию РТМ только 1 пациент (2%). Улучшение сопровождалось снижением уровня АНЦА в крови. Переносимость лечения была удовлетворительной.

В рамках германского национального регистра [38] были проанализированы результаты применения РТМ у 58 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами (преимущественно гранулематозом Вегенера). Использовали стандартную схему введения РТМ по 1000 мг 2 раза в течение 2 нед; 41 больной получил 1 курс, 14 больных — 2 курса и 3 больных — 3 курса. Средняя продолжительность перерывов между курсами РТМ составила 17±8 мес. 93% больных ответили на лечение РТМ (у 40% зарегистрирован полный и у 53% — частичный ответ). Клинический ответ сопровождался исчезновением АНЦА у значительной части пациентов (26–38%). У 4 больных наблюдались серьезные инфекции (6,5 на 100 пациентов-лет).

Данные испанского регистра BIOGEAS [39] в отношении 45 больных с рефрактерными к обычному лечению СВ (23 — с гранулематозом Вегенера, 11 — с криоглобулинемическим васкулитом, 3 — с микроскопическим полиангиитом, 3 — с узелковым полиартериитом и 5 — с другими васкулитами), получавших лечение РТМ по аналогичной схеме, демонстрируют близкие результаты. Ответ на лечение РТМ получен у 77% больных (у 16% — полный и у 61% — частичный). Рецидивы после первого курса РТМ отмечены у 34% больных, в основном с гранулематозом Вегенера.

V. Terrier и соавт. [40] применяли РТМ у 32 больных с тяжелым васкулитом на фоне вирусного гепатита С. Части больных РТМ назначали в сочетании с противовирусной терапией препаратом интерферона и рибавирином. Клинический ответ наблюдался у 67% больных при лечении РТМ и у 95% больных — комбинацией РТМ и противовирусной терапии, иммунологический ответ — у 82 и 100% больных соответственно.

В большой группе из 80 пациентов с СК [41], резистентных к обычной терапии, получавших РТМ и наблюдавшихся на протяжении 29±21,4 мес (при этом у 6 больных имелось сочетание с В-клеточной лимфомой), была подтверждена высокая эффективность анти-В-клеточной терапии. В течение первых 6 мес наблюдения язвенно-некротический васкулит был купирован в 70% случаев, восстановление или стабилизация почечной функции достигнуты в 55%, явления полинейропатии значительно уменьшились в 68,3%. У 10 пациентов при серийной биопсии было показано существенное уменьшение или исчезновение лимфоидной инфильтрации.

В настоящее время проводятся РКИ (RITUXVAS и RAVE) с целью верифицировать лечебный эффект РТМ при СВ [29, 30]. Предварительные результаты РКИ, в котором сравниваются терапия РТМ и наиболее мощные схемы стандартного лечения у больных СК [42], подтверждают данные клинических наблюдений. Среди 59 рандомизированных пациентов с тяжелыми проявлениями СК (нефрит, кожные язвы, периферическая нейропатия) 29 получали РТМ, 30 — наиболее активную стандартную терапию. В связи с неэффективностью лечения 79,3% больных, получавших стандартную терапию, переведены на РТМ в среднем через $50,9 \pm 37,8$ дня. Суммарно РТМ получал 51 пациент, частота ответа на лечение составила 64,3%. Частота серьезных нежелательных явлений — 0,16 события на пациента в год. Авторы делают вывод о том, что монотерапия РТМ — лучший метод лечения СК.

Воспалительные миопатии

Группа идиопатических ВМ представлена такими заболеваниями, как дерматомиозит (ДМ), полимиозит (ПМ), миозит с включениями. Существуют доказательства (ауто)иммунного характера данной патологии, о чем свидетельствуют частое обнаружение аутоантител, наличие перекрестных синдромов с другими заболеваниями соединительной ткани, ответ на иммуносупрессивную терапию. Терапевтический подход в течение многих лет был основан на применении ГК и цитотоксических иммунодепрессантов, что позволяет добиться успеха далеко не у всех пациентов. Поскольку прогноз заметно ухудшается, если сохраняется воспалительная активность, проведение эффективной противовоспалительной терапии является первоочередной задачей.

Сравнительная оценка разных методов терапии ВМ затруднена. Недавно созданная Международная группа по оценке миозита в клинических исследованиях (International Myositis Assessment and Clinical Studies group — IMACS) занимается разработкой методов оценки для объективного сравнения различных методов лечения в будущем. Лечение ВМ, как правило, включает высокие дозы ГК, что закономерно ассоциируется с развитием соответствующих нежелательных явлений. Клинический опыт свидетельствует о том, что введение иммуносупрессивных препаратов, помимо ГК, показано большинству пациентов и позволяет улучшить результаты и уменьшить побочные эффекты долгосрочного лечения. В исследованиях установлена эффективность комбинации ГК с азатиоприном и метотрексатом, клинический опыт демонстрирует положительный ответ на лечение также циклоспорином, микофенолата мофетиллом, циклофосфамидом, лефлуномидом. Тем не менее удовлетворительные результаты терапии достигаются далеко не всегда. Лечение ингибиторами ФНО α оказалось эффективным у некоторых пациентов, но предварительный опыт контролируемых испытаний не внушает большого оптимизма, имеются случаи парадоксального ухудшения течения болезни [43, 44]. В связи с этим большое внимание привлекают новые методы иммуномодулирующего лечения, в частности, анти-В-клеточная терапия РТМ [43—45].

Опубликованы данные ряда небольших открытых исследований и клинических наблюдений, показывающие эффективность РТМ при ВМ [15, 16]. В обзоре R. Rios Fernandez и соавт. [46] приводятся суммарные результаты применения РТМ у 49 больных ВМ, среди которых у 69,4% был диагностирован ДМ, у 16,3% — ПМ, у 8,2% — антисинтезазный синдром, у 6,1% — другие формы мио-

патий. У 65,3% больных были кожные проявления, у 89,8% — выраженная мышечная слабость, у 7,3% — артрит, у 16,3% — интерстициальное поражение легких, у 7,3% — поражение сердечной мышцы. Лечение РТМ проводили по принятым схемам; 71,4% больных получили 1 курс РТМ, 18,4% — 2 курса, 4,1% — 3 курса, 2% — 4 курса, 4,1% — 5 курсов, средний период между повторными курсами составил 12 мес. РТМ был эффективен у большинства пациентов с ВМ, частота хорошего ответа составила 72,5%. Переносимость лечения была хорошей.

В последнее время появились новые данные открытых исследований и национальных регистров о применении РТМ при ВМ, расширяющие наши представления о лечебном действии анти-В-клеточной терапии у данной категории больных.

Е.А. Mahler и соавт. [47] наблюдали 13 пациентов с ДП/ПМ, получавших лечение РТМ (в среднем 2 курса, длительность наблюдения >2 лет). Авторы отметили значительное повышение мышечной силы и снижение уровня мышечных ферментов (КФК и ЛДГ) на фоне лечения РТМ в течение 24 мес наблюдения. Клиническое улучшение сопровождалось также снижением лабораторных показателей воспалительной активности, улучшением оценки состояния здоровья больным, активности в повседневной жизни, качества жизни, возможностью снижения дозы ГК.

Результаты лечения РТМ 26 больных с рефрактерным к терапии ДМ [48] из Германского регистра аутоиммунных заболеваний (GRAID) демонстрируют значимый клинический эффект препарата при наблюдении в течение 328 ± 266 дней (около 23 пациентов-лет). Клинический ответ на терапию РТМ наблюдался у 76,2% больных, значительное снижение уровня сывороточной КФК — у 61,5%.

По данным французского регистра AIR [49], РТМ применялся у 30 больных с ВМ. Препарат был клинически эффективен у 70% больных, значительное снижение уровня сывороточной КФК наблюдалось у 46,7% пациентов, существенно снизить дозу ГК удалось у 56,7%.

Исходя из этих данных, можно заключить, что назначение РТМ может считаться одним из обоснованных методов преодоления лекарственной резистентности и улучшения прогноза у больных ВМ.

Новые данные о применении РТМ при самых разных по клинической картине, течению и патогенезу РЗ говорят о том, что модуляция функционирования В-клеточного звена иммунной системы имеет фундаментальное значение. Широчайший спектр показаний (пока off label) для РТМ в ревматологии, несомненно, требует подтверждения с помощью РКИ; в этом плане показательна ситуация с применением РТМ при СКВ. Другим примером трудностей, возникающих при оценке возможности применения биологической терапии, может быть то, что, несмотря на отчетливый клинический эффект РТМ при васкулитах, имеются единичные сообщения о возможности развития васкулита на фоне лечения препаратом [50]. Сложность и взаимовлияние различных иммунорегуляторных механизмов требуют особой осторожности при расширении показаний для терапии любыми ГИБП. Тем не менее большой клинический опыт применения РТМ у самых тяжелых, резистентных к терапии пациентов может служить основанием для назначения этого препарата при целом ряде наиболее сложных воспалительных РЗ.

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер* 2006;15(1):55—8.
2. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. *Науч-практич ревматол* 2008;прил.1:3—10.
3. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб в современной терапии ревматоидного артрита. *Совр ревматол* 2008;2:74—9.
4. Panayi G.S. B Cell-Directed Therapy in Rheumatoid Arthritis - Clinical Experience. *J Rheumatol* 2005;32(Suppl. 73):19—24.
5. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. For the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793—806.
6. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthr Rheum* 2006;54(5):1390—400.
7. Keystone E., Fleischmann R., Emery P. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis. *Arthr Rheum* 2007;56(12):3896—908.
8. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P. et al. The Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143—50.
9. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. *Тер арх* 2008;80(8):57—62.
10. Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и др. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. *Науч-практич ревматол* 2008;прил.1:11—4.
11. Амирджанова В.Н., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данных российского регистра). *Науч-практич ревматол* 2009;прил.1:73—8.
12. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Тер арх* 2009;6:82—91.
13. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Анти-В-клеточная терапия ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2009;1:50—5.
14. Levesque M.C., St Clair E.W. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):13—21.
15. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:i2—i29.
16. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *PMЖ* 2007;15(26):1958—63.
17. Baeten D., Kruithof E., Breban M. et al. Spondylarthritis in the absence of B-lymphocytes. *Arthr Rheum* 2008;58:730—3.
18. Cohen J.D. Successful treatment of psoriatic arthritis with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1647—8.
19. Wendling D., Augee B., Streit G. et al. Lack of short-term efficacy of rituximab upon symptoms of ankylosing spondylitis treated for an associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2008;75:510—11.
20. Nocturne G., Dougados M., Constantin A. et al. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:471—2.
21. Song I.H., Heldmann F., Rudwaleit M. et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthr Rheum* 2010;62:1290—7.
22. Mease P., Genovese M., Ritchlin C. et al. Rituximab in psoriatic arthritis: results of an open-label study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):116.
23. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. *PMЖ* 2005;13(26):1731—6.
24. Соловьев С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ. *Науч-практич ревматол* 2008;прил.1:29—33.
25. Merrill J.T., Neuwalt C.M., Wallace D.J. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus (SLE): results from the randomized, double-blind phase II/III study EXPLORER. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl. 1):L12.
26. Furie R., Looney J., Rovin B. et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) in patients (pts) with proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):549.
27. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. 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. *Arthr Rheum* 2010;62:222—33.
28. Sanz I. The conundrum of B cell depletion in SLE. *Nature Reviews Rheumatology* 2009;5:304—5.
29. Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2009;6(1):13—9.
30. Levesque M.C. Translational Mini-Review Series on B Cell-Directed Therapies: Recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 2009;157:198—208.
31. Furie R., Rovin B.H., Appel G. et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-double-stranded DNA antibody and C3 levels an relationship to response: results from the LUNAR trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):550.
32. Van Vollenhoven R.F., Jacobsen S., Petri M. et al. Biologics use in SLE in 5 centers — data from International Registry for Biologics in SLE (IRBIS). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):558.
33. Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F., de Ramon E. et al. Treatment of severe and/or refractory systemic lupus erythematosus with rituximab: analysis of 128 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):550.
34. Iwata S., Yamaoka K., Saito K. et al. The mechanism of long-term remission after the B-cell depletion therapy with rituximab in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):341.
35. Specks U., Fervenza F.C., McDonald T.J. et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthr Rheum* 2001;44:2836—40.
36. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T. et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol* 2005;34:229—32.
37. Jones R.B., Ferraro A.J., Chaudhry A.N. et al. A Multicenter Survey of Rituximab Therapy for Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthr Rheum* 2009;60:2156—68.
38. Roll P., Ostermeier E., Tony H.-P. et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis: results of German national registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):233.
39. Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F., Callejas J. et al. Treatment with rituximab of refractory systemic vasculitis: clinical experience in 45 patients (BIOGEAS registry). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):224.
40. 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. *Arthr Rheum* 2009;60:2531—40.
41. Ferri C., Sebastiani M., Cacoub P. et al. Effects of rituximab in a large series of patients with HCV-associated mixed cryoglobulinemia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):234.
42. De Vita S., Quartuccio L., Masolini P. et al. A randomized, controlled, multicenter phase III study of the efficacy and safety of rituximab (RTX) monotherapy versus the best available treatment (BAT) in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome (MC). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):93.
43. Vencovsky J. Treatment of adult patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):17.
44. Tournadre A., Dubost J.J., Soubrier M. Treatment of inflammatory muscle disease in adults. *Joint Bone Spine*. 2010 Jun 1. [Epub ahead of print].
45. Wiendl H. Idiopathic inflammatory myopathies: current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2008;5:548—57.
46. 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.
47. Mahler E.A., Blom M., Voermans N.C. et al. Treatment with rituximab courses in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):413.
48. Specker C., GRAID-Initiative Investigators. Efficacy of treatment with rituximab in 26 patients with refractory dermato-polymyositis: data of the German registry of autoimmune diseases (GRAID). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):423.
49. Couderc M., Gottenberg J.-E., Mariette X. et al. Efficacy and tolerance of rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies: data of 30 patients from the AIR registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):247.
50. Kim M.J., Kim H.O., Kim H.Y. et al. Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work. *J Dermatol* 2009;36:284—7.