

АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Маслянский А.Л.¹, Мазуров В.И.², Зоткин Е.Г.²,
Иливанова Е.П.³, Тотолян Арег А.⁴

¹Северо-Западный федеральный медицинский центр

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

³Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. В настоящее время накоплен значительный объем экспериментальных и клинических данных, позволяющих по-новому взглянуть на роль В-клеток в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях. В связи с этим разрабатываются новые терапевтические подходы, базирующиеся на использовании анти-В-клеточных препаратов в лечении данной патологии. Высокая эффективность ритуксимаба, химерного моноклонального антитела к CD20 маркеру, при его использовании в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, доказана при лечении больных ревматоидным артритом, резистентным к стандартной базисной терапии. В литературе представлено большое число описаний клинических случаев и небольших открытых исследований успешного применения ритуксимаба при широком круге других, нежели РА, аутоиммунных заболеваний человека. Хотя в настоящее время эти данные следует рассматривать как предварительные, они свидетельствуют о возможной роли ритуксимаба в лечении различных заболеваний, что существенно расширяет спектр терапевтических возможностей. Не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших исследований с целью подтверждения клинической эффективности ритуксимаба при различных нозологических формах аутоиммунных заболеваний, определения оптимальных режимов дозирования и алгоритма его использования в лечении таких больных.

Ключевые слова: мабтера, В-клеточная терапия, аутоиммунные заболевания, В-лимфоциты, ритуксимаб, CD20-антиген.

Masliansky A.L., Mazurov V.I., Zotkin E.G., Ilivanova E.P., Totolian Areg A.

ANTI-B CELL THERAPY OF AUTOIMMUNE DISEASES

Abstract. Our understanding of the multiple physiological and pathological functions of B-cells continues to expand at a fascinating rate. As pathogenic elements in the development of autoimmune diseases, B-cells have become the focus of new therapeutics. Based on the published data, rituximab, a chimeric monoclonal antibody to CD20, when used in combination with other agents (i.e., cyclophosphamide or methotrexate), appears to be a reasonable treatment option for refractory RA. There are now numerous case reports and small open-label series using rituximab in many autoimmune diseases, others than RA. While these data must be interpreted with caution, they suggest that rituximab may be a promising addition to the therapeutic armamentarium in these diseases. However, additional controlled trials need to be conducted to confirm clinical efficacy, further define optimal dosage, response rates, comparative long-term efficacy, and treatment algorithm for rituximab in these patients. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 1, pp 15-34)

Адрес для переписки:

Маслянский Алексей Леонидович,
к.м.н., зав. отделением аллергологии
и иммунологии Северо-Западного
Медицинского Округного Центра
Санкт-Петербург, В.О., Съездовская линия, д. 13/15
Тел.: (812) 323-21-49

Последняя декада XX века ознаменовалась значительными успехами медицины в лечении аутоиммунных заболеваний, что в первую очередь было связано с внедрением в клиническую практику современных режимов иммуносупрессивной терапии. В частности, разработка антицитокиновых препаратов на основе моноклональных анти-

тел позволила во многих случаях преодолевать терапевтическую резистентность и улучшать отдаленный прогноз при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз и многие другие.

В то же время по мере накопления опыта становились понятными пределы подходов, основанных на нейтрализации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа – TNF α , интерлейкина 1 β – IL-1 β , интерлейкина 6 – IL-6). Постоянное введение моноклональных антител – антагонистов цитокинов, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с длительно действующими антиревматическими препаратами не всегда приводило к достижению полной и длительной ремиссии заболевания. Очевидно, что выключение из иммунорегуляторной цитокиновой сети одного из ключевых ее участников (TNF α , IL-1 β , IL-6) таит в себе угрозу инфекционных осложнений, таких как туберкулез, Herpes zoster, актиномикоз и повышение риска развития некоторых онкологических заболеваний, прежде всего, неходжкинских злокачественных лимфом [1-3].

В связи с этим многообещающей представляется терапия, направленная на деплецию аутоиммунных лимфоидных клонов, и, соответственно, восстановление иммунологической толерантности и достижение стойкой ремиссии. Перспективность такого подхода была продемонстрирована, в частности, успехами трансплантации костного мозга при аутоиммунных заболеваниях, что во многих случаях позволяло достигать полной ремиссии без применения поддерживающей иммуносупрессивной терапии [4]. Логическим развитием этого подхода представлялось точное определение терапевтической мишени для проведения деплеции и использование высокоселективных лекарственных препаратов.

В-лимфоциты как основная мишень терапевтической интервенции при аутоиммунных заболеваниях

Эволюцию взглядов на соотношение вклада Т- и В-клеточного звеньев иммунитета в патогенез аутоиммунных заболеваний удобно продемонстрировать на примере ревматоидного артрита (РА), патогенетические механизмы которого по сравнению с другими аутоиммунными болезнями представляются наиболее изученными.

Классические представления о патогенезе РА основывались на нескольких взаимодополняющих представлениях, в числе которых следует

отметить следующие. Во-первых, ведущая роль в инициации и поддержании иммуновоспалительного процесса принадлежит CD4 Т-клеткам [5-7]. Клеткам моноцитарно-макрофагального происхождения принадлежит ведущая роль в локальной продукции провоспалительных цитокинов [8]. Деструкция суставного хряща и формирование паннуса на поздних стадиях РА обусловлена развитием автономных неиммунных механизмов, определяющих «опухолеподобный» рост и пролиферацию синовиальной ткани [9].

Однако, предпринимаемые на основании этой концепции попытки экспериментальной терапии РА с использованием анти-Т-клеточных моноклональных антител в 80-90-х годах прошлого века в целом оказались безуспешными [10, 11].

В то же время были накоплены экспериментальные и клинические данные о важной роли В-клеток в возникновении и поддержании аутоиммунного процесса при РА и некоторых других аутоиммунных ревматических заболеваниях (например, системной красной волчанке (СКВ), болезни Шегрена, дерматополимиозите).

К числу наиболее важных функций В-лимфоцитов как предшественников плазматических клеток, как известно, относится их участие в аутоантителопродукции. Продукция аутоантител (аутоАТ) – характерная черта большинства аутоиммунных заболеваний. Предполагается участие аутоАТ в механизмах тканевого повреждения через формирование патогенных иммунных комплексов (реакции III типа), а также антитело-зависимых цитотоксических реакций II типа. Однако лишь для некоторых аутоАТ патогенная роль является доказанной в эксперименте, в то время как большинство из них считаются лишь «свидетелями» иммуновоспалительного процесса. В то же время, существует еще один механизм патогенного влияния аутоантител. Установлено, что циркулирующие иммунные комплексы, содержащие аутоАТ, способны вызывать гиперпродукцию иммунокомпетентными клетками ряда цитокинов, в частности IFN α , TNF α , IL-1, и это имеет место при таких аутоиммунных заболеваниях, как СКВ и РА [12-14]. Например, при СКВ аутоАТ к двуцепочечной РНК и рибонуклеопротеину в составе иммунных комплексов приводят к гиперпродукции IFN α плазматоидными дендритными клетками, взаимодействуя через Fc-рецептор [15]. Следует сказать, что по современным представлениям именно IFN α при этом заболевании отводится роль важнейшего провоспалительного цитокина.

Помимо этого, исследователям из группы Shlomchik в серии экспериментов *in vivo* с использованием дефектных по продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитов удалось впервые показать существование антителонезависимых механизмов, посредством которых В-лимфоциты могут принимать участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний [16-18]

В настоящее время к числу подобных механизмов относят следующие:

- 1) участие в процессах неолимфогенеза;
- 2) презентация аутоантигенов Т-клеткам;
- 3) активация аутореактивных Т-клеток;
- 4) влияние на регуляторные Т-клетки (Treg);
- 5) продукция провоспалительных цитокинов.

В-клетки участвуют в процессах неолимфогенеза, что при аутоиммунных заболеваниях важно для формирования «третичной» лимфоидной ткани в очагах поражения, как это описано при рассеянном склерозе, РА, синдроме Шегрена, тиреоидите Хашимото и других [19-21]. Основным медиатором при этом, является лимфотоксин- α (LT α), основным источником которого являются В-клетки [22]. При этом, как показано на моделях дефицитных по В-клеткам мышей, В-клетки непосредственно влияют на формирование Т-клеточной зоны, маргинальной зоны, созревание фолликулярных дендритных клеток, формирование структуры герминативных центров, а также индуцируют продукцию хемокинов (CCL19, CCL21 и CCL13) стромальными клетками, что имеет определяющее значение для функционирования дендритных клеток [23-26]. У человека, иммуногистохимические исследования свидетельствовали о важной роли В-клеток в формировании архитектоники «третичной» лимфоидной ткани у больных РА, формирующейся в синовиальной оболочке в ходе иммуновоспалительного процесса.

Другим важным аспектом является функционирование В-лимфоцитов в качестве антигенпрезентирующих клеток, что обуславливает их значение в механизмах индукции и хронизации аутоиммунных процессов. Хотя основными антигенпрезентирующими клетками в настоящее время считаются дендритные клетки, В-лимфоциты также способны эффективно представлять антиген «наивным» Т-клеткам, праймируя их [27]. Особая роль в антигенной презентации отводится В-лимфоцитам, несущим в качестве иммуноглобулинового рецептора РФ, поскольку такие клетки способны эффективно презентировать практически любой антиген, входящий в состав иммунных комплексов.

Кроме того, доказана способность В-клеток активировать клоны аутореактивных CD4 и CD8 Т-лимфоцитов [28]. В частности, с помощью экспериментов по трансплантации фрагментов синовиальной оболочки больных РА мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID мыши) японскими коллегами было продемонстрировано, что Т-клеточная активация в синовиальной оболочке зависит от В-клеток, и введение анти-В-клеточных моноклональных антител предотвращает экспрессию маркеров активации Т-клетками [29]. Кроме того, на некоторых экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний показана способность В-клеток ограничивать экспансию клонов Т-регуляторных клеток [30, 31]. Наконец, в патогенезе аутоиммунных заболеваний может иметь значение способность В-клеток служить продуцентами значительных количеств провоспалительных цитокинов, таких как LT α , TNF α , IL-6, IL-1, IL-12 и других [32].

Кроме того, существует ряд клинических фактов, обосновывающих важную роль гуморального звена иммунитета в механизмах развития аутоиммунной патологии. При многих аутоиммунных заболеваниях, в частности РА, появление аутоантител (в частности, ревматоидного фактора [РФ] и антител к цитруллинированным пептидам [анти-CCP]) предшествует дебюту заболевания. Установлено более тяжелое течение РА у пациентов, серопозитивных по РФ и анти-CCP [33, 34]. Аналогичные данные получены относительно СКВ и системной склеродермии (ССД), при которых спектр аутоантител, обнаруживаемых у больных, непосредственно коррелирует с клинической картиной заболевания.

Учитывая вышесказанное, попытка целенаправленной анти-В клеточной терапии в лечении аутоиммунных заболеваний представляется теоретически обоснованной.

CD20 как оптимальная мишень для анти-В-клеточной терапии

CD20 представляет собой интегральный белок молекулярной массой 33-35 кДа, представленный на мембране В-клеток различной степени зрелости, но не экспрессированный на стволовых клетках, пре-В-лимфоцитах и плазматических клетках [35]. Биологическое значение CD20 заключается в регуляции транспорта ионов кальция (кальциевые каналы), и, как следствие, в процессе В-клеточной активации. Связывание В-клетки с анти-CD20 моноклональными антителами *in vitro* инициирует процесс апоптоза.

CD20 молекула, как мишень для действия анти-В-клеточных препаратов, обладает рядом уникальных свойств, которые определяют высокую эффективность анти-В-клеточной терапии с помощью моноклональных антител к CD20. В естественных условиях не происходит процесс «шеддинга» CD20 молекулы с мембран В-клеток, поэтому не существует растворимых антагонистов анти-CD20 моноклональных антител. В силу прочной связи с плазматической мембраной CD20 молекула после связывания на клеточной поверхности с анти-CD20 моноклональным антителом не способна к интернализации, что объясняет плотную фиксацию анти-CD20 антитела на клеточной поверхности. Связывание CD20 на поверхности В-клетки не уменьшает выраженность экспрессии этого маркера по механизму «down-регуляции», что объясняет отсутствие вторичной резистентности к терапии. Отсутствие экспрессии CD20 на стволовых клетках, пре-В клетках и плазматических клетках создает оптимальные условия для восстановления В-клеточного ростка в постдеплеционном периоде, а также объясняет сохранение нормального уровня иммуноглобулинов, и, следовательно, отсутствие гуморального иммунодефицита после курса лечения.

Клиническое использование анти-В-клеточной терапии стало возможным после разработки компаниями Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Genentech и Biogen Idec препарата ритуксимаб — первого химерного моноклонального антитела против В-клеточного антигена CD20. Механизм действия ритуксимаба заключается в связывании с CD20 молекулой и активации комплементзависимого цитолиза, клеточноопосредованной цитотоксичности, а также индукции апоптоза. Конкретный вклад каждого из этих механизмов в терапевтический эффект препарата окончательно пока не установлен.

Клинические результаты анти-В-клеточной терапии при РА

Первоначально ритуксимаб был с успехом внедрен в клиническую практику как препарат для лечения В-клеточных лимфом. Вскоре, в 1999 году А. Protheroe и соавторами был описан случай достижения ремиссии у пациента, страдавшего РА в сочетании с неходжкинской злокачественной лимфомой на фоне полихимиотерапии, включавшей ритуксимаб [36]. Сходные данные были представлены исследовательскими группами из США и Италии.

На волне интереса к возможностям нового вида терапии РА группой английских исследо-

вателей под руководством G. Cambridge было проведено масштабное открытое исследование, оценившее влияние 5 комбинаций, включавших ритуксимаб в различных дозах, циклофосфамид и преднизолон [37]. Практически протокол терапии представлял модифицированный протокол СНОР, широко используемый в онкогематологии. Критериями включения в протокол служил активный РА, резистентный к традиционной терапии базисными антиревматическими препаратами на предыдущих этапах.

Авторами было проведено 29 курсов терапии в группе из 22 больных. Динамика состояния больных РА оценивалась с использованием ACR критериев улучшения, а также критерия DAS 28. В результате проведенной терапии был отмечен выраженный эффект, который, по оценке авторов, зависел от кумулятивной дозы ритуксимаба, а также от присутствия в схеме лечения глюкокортикоидов и циклофосфамида. Так, у пациентов РА, получавших циклофосфан и ритуксимаб в дозе 1400 мг/м², в 3 из 5 случаев был достигнут ответ ACR 70, а в остальных 2-х случаях — ACR 50, причем средняя продолжительность эффекта составила 14,4 месяца. Результаты лечения в других группах, которым не вводили ритуксимаб или доза последнего была в 2 раза ниже, были значительно хуже.

Авторы отметили четкую зависимость достижения терапевтического эффекта от наступления В-клеточной деплеции. Было показано, что во всех случаях рецидиву РА предшествовала репопуляция В-клеток, а также повышение титра аутоантител (РФ и анти-ССР). Кроме того, авторам удалось продемонстрировать сохранность титров протективных противоинфекционных антител, оцениваемых на примере антител к тетанустоксоиду после проведения терапии ритуксимабом.

Была отмечена хорошая переносимость ритуксимаба. В группе из 21 человека были зафиксированы лишь 2 инфузионные реакции и 5 случаев инфекций верхних дыхательных путей, 1 случай бактериальной пневмонии и 1 эпизод розацеа. У 2-х пациентов наблюдалась кратковременная тромбоцитопения с числом тромбоцитов более 100×10^9 л. Серьезных нежелательных событий отмечено не было.

Эти исследования послужили основанием для проведения проверочных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, оценивающих эффективность использования ритуксимаба при РА.

В настоящее время оценке эффективности ритуксимаба у больных РА посвящено 3 ран-

домозированных клинических исследования. Хронологически первое из них IIa стадии было выполнено с включением 161 пациента [38]. Основным показанием для терапии служило сохранение высокой клинико-лабораторной активности РА, несмотря на терапию метотрексатом в дозе ≥ 10 мг/нед., а также серопозитивность по РФ. Первичной конечной точкой была оценка эффективности терапии через 24 недели с использованием критериев улучшения РА ACR и EULAR.

Пациенты были рандомизированы на 4 равные группы. Пациенты первой группы получили инфузию плацебо и продолжили терапию метотрексатом в прежней дозе. Пациенты второй группы прекратили прием метотрексата и получили 2 инфузии ритуксимаба по 1,0 г. Пациенты 3-й группы завершили прием метотрексата и получили 2 инфузии ритуксимаба по 1,0 г и циклофосфида кумулятивно 1,5 г. Пациенты 4 группы продолжили прием метотрексата в прежней дозе и получили 2 инфузии ритуксимаба 1,0 г. Исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему числу использованных базисных препаратов, а также параметрам, характеризующих активность РА.

Исследования подтвердили достижение быстрой и полной В-клеточной деплеции во всех группах пациентов, получивших ритуксимаб. Эта деплеция в дальнейшем сохранялась в течение первых 24 недель с последующим медленным возвращением числа В-клеток к исходному уровню к 48 неделе.

В целом исследование подтвердило возможность достижения выраженного стойкого эффекта у этой группы пациентов. К 24-й неделе эффект терапии был отмечен у 65% больных, получавших монотерапию ритуксимабом, и более чем у 75% пациентов, получавших комбинацию ритуксимаба и любого из использованных цитостатиков, к 104-й неделе ACR20 ответ сохранялся у 30% больных, преимущественно у пациентов, получавших комбинированную терапию.

Исследование IIb фазы DANCER (Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) ставило своей задачей сравнение 2-х различных режимов дозирования ритуксимаба, а также проведение детальной оценки роли вводного 2-х недельного курса метилпреднизолона у больных активным РА, резистентным к стандартной терапии [39]. Первичной конечной точкой было достижение улучшения по критерию ACR 20 через 24 недели от начала терапии. В исследование было включено 465 человек.

Результаты проведенного исследования показали, что достоверных различий между группами, получившими различные дозировки ритуксимаба (1,0 и 2,0 г), выявить не удалось, при этом эффективность ритуксимаба по сравнению с плацебо была существенно выше (более 50% пациентов, получавших ритуксимаб, и менее 30% в группе плацебо достигли ACR 20).

Вместе с тем было продемонстрировано, что на конечную точку исследования режим терапии глюкокортикоидами не влиял. Однако, проведение премедикации метилпреднизолоном в дозе 120 мг внутривенно способствовало отчетливому снижению числа и тяжести инфузионных реакций.

После завершения исследования DANCER пациентам, ответившим на терапию ритуксимабом, была предоставлена возможность участия в открытой расширенной фазе, целью которой стала оценка эффективности и безопасности повторных циклов В-клеточной деплеции этим препаратом. В рамках этого исследования 1 цикл повторного лечения проведен 192 пациентам, 2 цикла – 141 пациенту, 3 цикла – 25 пациентам и 4 цикла – 1 пациенту.

Основным выводом, сделанным на основании анализа результатов расширенной фазы, стало подтверждение высокого терапевтического эффекта повторных циклов В-клеточной деплеции, не уступавших по эффективности первому.

Наиболее масштабное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности терапии ритуксимабом в комбинации с метотрексатом у больных РА с высокой степенью активности, резистентных к терапии с использованием ингибиторов TNF α (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA), получило название Reflex. Первоначально в это исследование было включено 520 пациентов [40].

Дополнительно проводили оценку активности РА с использованием критерия EULAR. Степень рентгенологической прогрессии определяли с помощью модифицированного индекса Шарпа. В группе пациентов, получивших терапию ритуксимабом, отмечалась достоверная положительная динамика индекса функциональной недостаточности HAQ (26,9% vs 6,5%) и качества жизни по опроснику SF 36.

У больных, получивших инфузии ритуксимаба, отмечалась тенденция к замедлению рентгенологического прогрессирования к 24-й неделе. Отсутствие достоверных различий между группами, вероятно, связано с недостаточно длительным периодом наблюдения. При повторном

анализе, проведенном на 56-й неделе, исследователям удалось продемонстрировать достоверное замедление рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, получивших ритуксимаб.

Использование препарата хорошо переносилось пациентами в целом. Большинство инфузионных реакций (повышение температуры тела, озноб, головная боль, миалгии) было отмечено при первом введении ритуксимаба, причем их интенсивность колебалась от легкой до умеренно выраженной. Частота серьезных инфекций составила 5,2 случая на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших инфузии ритуксимаба, и 3,7 случая на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших плацебо.

На основании полученных данных в марте 2006 года FDA разрешило использование ритуксимаба в лечении больных РА высокой степени активности, резистентного к стандартной терапии, включавшей ингибиторы TNF α . Также в 2006 году разрешение на использование ритуксимаба в лечении РА было дано регуляторными органами Европейского сообщества и России.

Перспективы использования анти-В-клеточной терапии при других, нежели РА, аутоиммунных заболеваниях

Успех, сопутствовавший использованию стратегии В-клеточной деплеции в лечении РА, способствовал попыткам применения данного подхода при широком круге аутоиммунных заболеваний. Критериями отбора нозологических форм — кандидатов для испытания анти-В-клеточной терапии явились:

- 1) постоянное обнаружение при данном заболевании аутоантител;
- 2) указание на патогенетическую роль В-клеток.

С учетом вышесказанного, в настоящее время наибольший опыт накоплен по использованию ритуксимаба в лечении системной красной волчанки (СКВ), болезни Шегрена (БШ), гранулематоза Вегенера (ГВ), дерматомиозита (ДМ), вульгарной пузырчатки (ВП), аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры (АТП).

Системная красная волчанка

Число пациентов с СКВ, получивших терапию ритуксимабом, в настоящее время превышает 40 человек (описания клинических случаев, открытые исследования, контролируемые исследования I и II фазы). В то же время, по оценке компании-производителя, число больных СКВ, получивших терапию ритуксимабом, значительно больше.

Критериями включения в протоколы являлись крайне высокая активность заболевания, исчерпание резервов традиционной терапии (циклофосфамид, микофенолат мофетил, азатиоприн, ГКС) [41]. Всеми исследователями отмечалось быстрое снижение клинической активности заболевания (оцениваемое по шкалам SLEDAI и BILAG), большинство авторов (за исключением группы Anolik) отмечали повышение на фоне терапии содержания С3 компонента комплемента в сыворотке и снижение содержания титра аутоантител к 2-х цепочечной ДНК [42, 43]. Наиболее важные данные получены английскими коллегами, показавшими при анализе нефробиопсий положительную гистологическую динамику люпус-нефрита после проведения В-клеточной деплеции. Уже получены первые данные, обосновывающие возможность и целесообразность повторных В-клеточных деплеций у больных СКВ.

Большинством авторов сообщается об очень хорошей переносимости такой терапии больными. Как и у пациентов, страдавших РА, была обнаружена взаимосвязь между динамикой аутоАТ и изменением клинической картины заболевания. Отсроченное, к концу первого года наблюдения снижение титров аутоАТ к двуцепочечной ДНК предвещало достижение многолетней стойкой клинической ремиссии заболевания при полной отмене поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Можно предполагать, что СКВ станет вторым после РА ревматологическим заболеванием, при котором ритуксимаб войдет в широкую клиническую практику.

Болезнь Шегрена

Наиболее полное исследование, посвященное использованию ритуксимаба у больных БШ, опубликовано группой, руководимой профессором С.Г.М. Kallenberg, и включает 15 пациентов [44]. В качестве предварительных результатов следует отметить положительную динамику субъективных и объективных проявлений сухого синдрома, а также отчетливый регресс системных проявлений заболевания. В то же время авторы отмечают сравнительно высокую частоту формирования человеческих антихимерных антител и сывороточной болезни. Учитывая, что в настоящее время в арсенале ревматологов отсутствуют препараты с доказанной терапевтической эффективностью при болезни Шегрена, дальнейшее развитие данного направления представляется крайне интересным.

Гранулематоз Вегенера

Сенсационные результаты опубликованы в 2005 году группой К.А. Keogh, проводивших ле-

чение ритуксимабом в комбинации с курсом ГКС 10 пациентам, страдавшим данной патологией [45]. В исследуемую группу были отобраны пациенты, резистентные к стандартной терапии ГКС и циклофосфамидом, либо не переносящие циклофосфамид. В результате во всех случаях была достигнута ремиссия заболевания, сопровождавшаяся значимым снижением титров АНЦА. Причем в 30% случаях наступившая ремиссия оказалась стойкой и сохранялась более 2-х лет (на момент публикации автором результатов) в отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В случае рецидива заболевания проведение повторного цикла В-клеточной деплеции способствовало достижению повторной ремиссии.

Дерматополимиозит

Группой T.D. Levine опубликованы результаты пилотного открытого неконтролируемого исследования по оценке терапевтического потенциала ритуксимаба у больных дерматомиозитом, резистентных к стандартной терапии [46]. Была достигнута положительная клиническая динамика, объективизируемая приростом мышечной силы (метод динамометрии), объема форсированного выдоха, снижением содержания креатинкиназы крови. Авторами отмечена хорошая переносимость терапии.

Вульгарная пузырчатка

На сегодняшний день опубликованы данные о более чем 17 пациентах, получивших лечение ритуксимабом. Основанием для проведения терапии во всех случаях явилась неэффективность традиционно применяемых при этом заболевании иммуносупрессивных режимов. По данным авторов, эффект отмечен в 88% случаев, причем в половине случаев была достигнута ремиссия. Побочные эффекты в большинстве случаев были незначительными, наиболее часто – трансфузионные реакции. Серьезные инфекции зарегистрированы в 4-х случаях [47].

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

В литературе представлены описания более 200 случаев использования препарата по данному показанию. В режиме монотерапии частота ответа около 60% (частота достижения ремиссии порядка 30%). Если ответ наступает, то, как правило, быстро, в течение 1 недели после первой инфузии препарата. Также имеются описания эффективного использования ритуксимаба при аутоиммунной гемолитической анемии [48-50].

Таким образом, имеются первые обнадеживающие данные, свидетельствующие об эффективности анти-В-клеточной терапии в лечении

широкого круга аутоиммунных заболеваний, при которых имеются несомненные доказательства патогенетической роли гуморального звена иммунитета.

Можно ожидать проведение в ближайшие годы масштабных двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых исследований, прежде всего при СКВ и АНЦА ассоциированных васкулитах, для оценки истинного места ритуксимаба в лечении этих заболеваний.

Кроме того, представляет интерес оценка эффекта ритуксимаба также и при некоторых других нозологических формах. Так, уже получены данные, свидетельствующие о возможной эффективности анти-В-клеточной терапии на животной модели системной склеродермии.

При анализе многочисленных данных литературы обращает на себя внимание следующее обстоятельство. При лечении больных диффузными заболеваниями соединительной ткани и АНЦА-ассоциированными васкулитами было описано некоторое количество пациентов, порядка 15%, у которых проведение однократного курса В-клеточной деплеции приводило к формированию сверхдлительной (многолетней) ремиссии в отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Попытки иммунологической характеристики этой подгруппы «сверхответчиков» как правило обнаруживают стойкую негативацию по аутоАТ в отдаленном постдеплеционном периоде. Представленные данные позволяют предполагать, что у таких больных репопуляция В-клеток происходит не за счет клональной экспансии сохранившихся В-лимфоцитов с фенотипом клеток памяти, а в результате формирования В-лимфоцитов *de novo* из стволовой клетки-предшественницы красного костного мозга (Iñaki Sanz et al.). Можно предполагать, что проведение более интенсивных циклов В-клеточной деплеции с использованием повышенных доз ритуксимаба, или комбинации его с другими анти-В-клеточными препаратами приведет к увеличению числа таких пациентов. В то же время следует отметить, что количество таких описаний значительно меньше при РА. Природа таких различий остается не вполне понятной.

Неблагоприятные события вследствие терапии ритуксимабом

Вопрос о безопасности анти-В-клеточной терапии в настоящее время привлекает пристальное внимание исследователей [51]. Принципиально, что описанные на фоне терапии неблагоприятные события могут быть разделены на несколько групп. Инфузионные реакции

ТАБЛИЦА. ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИТУКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нозологическая форма	Автор – количество больных [литературный источник]	Статус препарата при данном заболевании	Результат
Ревматология			
Ревматоидный артрит	Protheroe, A. – 1 [36], De Vita, S. – 5 [52], Leandro, M.J. – 22 [37], Edwards, J.C. – 161 [38], Emery, P. – 465 [39], Kneitz, C. – 5 [53], Moore, J. – 10 [54], Roll, P. – 17 [55], Cohen, S.B. – 520 [40]	Разрешен к применению FDA, EMEA	Значимое улучшение в 60-80% случаев
Системная красная волчанка	Petschner, F. – 1 [56], Perrotta, S. – 1 [57], Anolik, J. H. – 12 [58], Weide, R. – 1 [59], Looney, R. J. – 17 [43], Tokunaga, M. – 5 [60], Edelbauer, M. – 1 [61], van Vollenhoven, R.F. – 2 [62], Lambotte, O. – 1 [62, 63], Sabugo, F. – 1 [64], Van den Bergh, B. – 1 [65], Leandro, M.J. – 24 [41], Marks, S.D. – 7 [66], Armstrong, D. – 1 [67], Lehembre, S. – 1 [68], Lim, S.W. – 1 [69], Gomard-Menesson, E. – 26 [70], Willems, M. – 11 [71], Jansson, A.F. – 2 [72], Smith, K.G. – 11 [73], Tokunaga, M. – 10 [74], Kotani, T. – 1 [75]	«Off-label» применение	Значимое улучшение в 60-80% случаев
АНЦА-ассоциированные васкулиты	Specks, U. – 1 [76], Keogh, K.A. – 11 [45], Eriksson, P. – 9 [77], Omdal, R. – 3 [78], Keogh, K.A. – 10 [79], Aries, P.M. – 8 [80], Clatworthy, M.R. – 1 [81], Stasi, R. – 10 [82], Tektonidou, M.G. – 1 [83], Koukoulaki, M. – 1 [84]	«Off-label» применение	Значимое улучшение в > 90% случаев
Болезнь Шегрена	Somer, B.G. – 1 [85], Pijpe, J. – 15 [44], Seror, R. – 16 [86]	«Off-label» применение	Регресс системных проявлений, уменьшение сухого синдрома
Дерматополимиозит	Levine, T.D. – 7 [46], Chiappetta, N. – 1 [87], Noss, E.H. – 3 [88]	«Off-label» применение	Значимое улучшение в > 90% случаев
Эссенциальная криоглобулинемия	Zaja, F. – 1 [89], Arzoo, K. – 1 [90], Sansonno, D. – 20 [91], Lamprecht, P. – 1 [92], Roccatello, D. – 6 [93], Catuogno, M. – 1 [94], Kay, J. – 1 [95], Cai, F.Z. – 1 [96], Pekow, J. – 1 [97], Basse, G. – 7 [98], Cohen, H. – 1 [99]	«Off-label» применение	Значимое улучшение в > 80% случаев
Синдром Гудпасчера	Arzoo, K. – 1 [90]	«Off-label» применение	Значимое улучшение
Первичный антифосфолипидный синдром	Rubenstein, E. – 3 [100], Anandacoomarasamy, A. – 1 [101], Ames, P.R. – 1 [102], Ahn, E.R. – 1 [103]	«Off-label» применение	Значимое улучшение
Гематология			
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Hongeng, S. – 1 [104], Gupta, N. – 8 [105], Gomard-Menesson, E. – 26 [70], Zecca, M. – 15 [106], Motto, D.G. – 4 [107], Gottardo, N.G. – 1 [108], Endo, T. – 1 [109], Shanafelt, T.D. – 5 [110], Raj, A. – 1 [111], Erdozain, J.G. – 1 [112], Narat, S. – 11 [113], van Daalen, S.T. – 4 [114], Nishida, H. – 1 [115], Pamuk, G.E. – 1 [116]	«Off-label» применение	Улучшение у 60% больных

Нозологическая форма	Автор – количество больных [литературный источник]	Статус препарата при данном заболевании	Результат
Гематология			
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Saleh, M.N. – 13 [117], Shvidel, L. – 1 [118], Faurischou, M. – 1 [119], Stasi, R. – 26 [120], Abdel-Raheem, M.M. – 1 [121], Zaja, F. – 4 [122], Delgado, J. – 4 [123], Cohen, Y. – 1 [124], Meo, P. – 25 [125], Giagounidis, A.A. – 12 [126], D'Arena, G. – 1 [127], Riksen, N.P. – 1 [128], Bengtson, K.L. – 1 [129], Thude, H. – 1 [130], Cooper, N. – 57 [131], Pusiol, A. – 2 [132], Koulova, L. – 1 [133], Tanai, C. – 1 [134], Lalayanni, C. – 4 [135], Taube, T. – 22 [136], Braendstrup, P. – 35 [137], Moschovi, M. – 2 [138], Carbone, J. – 1 [139], Narat, S. – 6 [113], Bennett, C.M. – 36 [140], Ojeda-Urbe, M. – 1 [141], Penalver, F.J. – 89 [142], Taylor, R.M. – 4 [143], Parodi, E. – 19 [144], Latifzadeh, S.Z. – 1 [145]	«Off-label» применение	Улучшение у 60-80% больных
Ингибиторная гемофилия	Wiestner, A. – 4 [146], Kain, S. – 1 [147], Marietta, M. – 1 [148], Stasi, R. – 10 [149], Huang, Y.W. – 15 [150], Holme, P.A. – 2 [151], Abdallah, A. – 1 [152], Berezne, A. – 2 [153]	«Off-label» применение	Улучшение у > 80% больных
Неврология			
Демиелинизирующие полинейропатии	Rojas-Garcia, R. – 2 [154], Ruegg, S.J. – 1 [155], Goldfarb, A.R. – 1 [156], Broglio, L. – 1 [157], Kilidireas, C. – 7 [158], Kelly, J.J. – 1 [159], Gorson, K.C. – 6 [160]	«Off-label» применение	Улучшение у > 75% больных
Миастения	Zaja, F. – 1 [161], Wylam, M.E. – 1 [162], Gajra, A. – 1 [163], Takagi, K. – 1 [164], Hain, B. – 1 [165]	«Off-label» применение	Улучшение у > 75% больных
Дерматология			
Вульгарная пузырчатка	Borradori, L. – 1 [166], Salopek, T.G. – 1 [167], Herrmann, G. – 1 [168], Cooper, H.L. – 1 [169], Goebeler, M. – 1 [170], Dupuy, A. – 3 [171], Espana, A. – 1 [172], Morrison, L.H. – 3 [173], Wenzel, J. – 1 [174], Arin, M.J. – 3 [175], Kong, H.H. – 1 [176], Cecchi, R. – [177], Esposito, M. – 1 [178], Niedermeier, A. – 1 [179], Borel, C. – 2 [180], Ahmed, A.R. – 11 [181]	«Off-label» применение	Улучшение у > 80% больных
Эндокринология			
Болезнь Грейвса	Salvi, M. – 1 [182]	«Off-label» применение	Эффект не достигнут
Аллергология и иммунология			
Ингибиторная форма отека Квинке	Saigal, K. – 1 [183], Levi, M. – 1 [184]	«Off-label» применение	Значимое улучшение
Гастроэнтерология			
Первичный билиарный цирроз	Arzoo, K. – 1 [90]	«Off-label» применение	Значимое улучшение
Трансплантология			
Болезнь «трансплантат против хозяина»	Ratanatharathorn, V. – 8 [185], Okamoto, M. – 1 [186], Cutler, C. – 21 [187]	«Off-label» применение	Улучшение у > 50% больных

развиваются в течение 30-120 минут от начала инфузии и включают в себя головную боль, тошноту, озноб и лихорадку. Эти явления редко бывают тяжелыми, хотя в литературе имеются единичные описания кардиогенного шока и дыхательной недостаточности, связанной с введением ритуксимаба. Патогенетически эти реакции представляют собой синдром высвобождения цитокинов. Не вызывает сомнений, что эти симптомы в значительной степени могут быть предупреждены проведением премедикации, включающей антигистаминные препараты и глюкокортикоиды.

Неблагоприятные события, связанные с формированием антител к ритуксимабу, могут проявляться в виде аллергических реакций (немедленных или отсроченных, по типу сывороточной болезни). Кроме того, формирование человеческих антихимерных антител может явиться причиной снижения эффективности препарата при проведении повторных циклов терапии. Предположительно, частота развития данных событий может быть уменьшена при проведении сочетанной иммуносупрессивной терапии. Также к этой группе, вероятно, относятся эпизоды цитопении, (тромбоцитопения, нейтропения), наступающие в отдаленные сроки после введения ритуксимаба.

Наконец, наиболее опасными представляются реакции, обусловленные непосредственно механизмом действия вводимого препарата – формирование иммунодефицита. Хотя содержание защитных противомикробных антител (на примере антител к столбнячному анатоксину и полисахаридам пневмококка) не изменяется, но процесс образования антител в ответ на вакцинацию оказывается нарушенным. Наибольшую опасность представляет возможность активация персистирующей вирусной инфекции, в первую очередь гепатитов В и С. Имеются также единичные описания развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (вызываемой JC-вирусом) у больных СКВ на фоне введения ритуксимаба. Вопрос о причинноследственной связи между применением ритуксимаба и данным осложнением остается открытым, поскольку данное осложнение было описано при использовании традиционных режимов иммуносупрессивной терапии.

Альтернативные стратегии анти-В-клеточной терапии

Подходы к анти-В-клеточной терапии в настоящее время интенсивно развиваются, и на

доклиническом этапе находится как минимум несколько новых фармакопрепаратов с анти-В-клеточной активностью. Они могут быть разделены на группы в соответствии с непосредственным механизмом их действия:

- моноклональные антитела к поверхностным антигенам В-клеток;
- моноклональные антитела против В-клеточных ростовых факторов.

Среди моноклональных антител к поверхностным антигенам В-клеток следует указать на:

- 1) химерные моноклональные антитела к CD20 – ритуксимаб (используются в клинике);
- 2) гуманизированные моноклональные антитела к CD20 – окрелизумаб (II фаза клинических испытаний при неходжкинских лимфомах и РА);
- 3) гуманизированные моноклональные антитела к CD22 – эпратузумаб (проведены пилотные исследования, показавшие многообещающие результаты при БШ и СКВ).

К потенциальным преимуществам гуманизированных моноклональных антител относят низкий риск формирования антител к препаратам у пациентов в процессе повторных циклов терапии и, соответственно, более высокую эффективность и переносимость. Кроме того, теоретически оправданным представляется комбинированное использование антител к CD20 и CD22 для достижения более полной В-клеточной деплеции. Можно предполагать, что такой подход сможет увеличить частоту достижения полных ремиссий и/или их продолжительность.

Другим подходом к анти-В-клеточной терапии, активно разрабатываемым в последние годы, является использование блокаторов ростовых, антиапоптотических и активационных факторов В-клеток. К числу таких факторов относится BAFF (фактор, активирующий В-клетки). BAFF является белком, продуцируемым моноцитами в процессе их активации. Этот цитокин связывается со своим рецептором на В-клетках, *br-3*, и опосредует передачу сигнала, необходимого для выживания В-клетки. Кроме того, взаимодействие BAFF–*br-3* является вторым сигналом, необходимым для трансформации В-клетки в плазматическую клетку после распознавания В-клеточным рецептором антигенного сигнала.

В настоящее время разработан препарат белимумаб, являющийся полностью человеческим моноклональным антителом к BAFF, и проведены исследования по его использованию в терапии РА (II фаза) и СКВ (пилотные исследования). В целом по результатам исследований складывается впечатление о более низкой эффективности бе-

лимумаба в сравнении с подходами, направленными на В-клеточную деплецию. С другой стороны, обращает на себя внимание превосходная переносимость препарата. Возможно, оптимальное место белимумаба в лечении аутоиммунных заболеваний — поддерживающая терапия после проведения однократного цикла В-клеточной деплеции.

В любом случае, в настоящее время единственным разрешенным к применению анти-В-клеточным препаратом с доказанной эффективностью в лечении РА и известными режимами дозирования является ритуксимаб. Наибольший опыт использования «off label» при других ревматологических заболеваниях также накоплен именно в отношении использования данного препарата. Вопрос эффективности альтернативных стратегий анти-В-клеточной терапии в настоящее время требует дальнейшего изучения.

Заключение

Анти-В-клеточная терапия является наиболее молодым подходом к лечению аутоиммунной патологии. В связи с этим неудивительно, что многие важные в теоретическом и практическом отношении вопросы пока остаются не освещенными. Среди них прежде всего стоит отметить следующие:

- 1) определение спектра аутоиммунных заболеваний — кандидатов для проведения анти-В-клеточной терапии;
- 2) определение оптимальных сроков проведения анти-В-клеточной терапии (патогенетически можно полагать наиболее оправданным проведение такого лечения в дебюте заболевания, до развития необратимой деструкции суставов и органов поражения);
- 3) выработка лабораторных ориентиров для решения вопроса о проведении повторных циклов анти-В-клеточной терапии;
- 4) разработка оптимальных режимов иммунокорректирующей терапии, назначаемых после цикла В-клеточной деплеции;
- 5) вопрос о безопасности повторных курсов В-клеточной деплеции.

Вместе с тем следует констатировать, что с внедрением в практику лечения аутоиммунных заболеваний ритуксимаба медицина в целом, а в особенности ревматология, получила новый, чрезвычайно эффективный терапевтический инструмент, обладающий доказанной эффективностью в лечении РА, резистентного к лучшим режимам современной традиционной терапии.

Список литературы

1. Baecklund E., Askling J., Rosenquist R., Ekblom A., Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 254-261.
2. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C., Gulfe A., Petersson I.F., Saxne T., Olsson H., Jacobsson L.T. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, N 5. — P. 699-703.
3. Listing J., Strangfeld A., Kary S., Rau R., von Hinueber U., Stoyanova-Scholz M., Gromnica-Ihle E., Antoni C., Herzer P., Kekow J., Schneider M., Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, N 11. — P. 3403-3412.
4. Marmont A.M. Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: progress and problems // *Haematologica.* — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 733-743.
5. Lorenz H.M., Herrmann M., Kalden J.R. The pathogenesis of autoimmune diseases // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* — 2001. — Vol. 235. — P. 16-26.
6. Panayi G.S., Corrigan V.M., Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 27, N 2. — P. 317-334.
7. Weyand C.M., Bryl E., Goronzy J.J. The role of T-cells in rheumatoid arthritis // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. — 2000. — Vol. 48, N 5. — P. 429-35.
8. Kinne R.W., Brauer R., Stuhlmuller B., Palombo-Kinne E., Burmester G.R. Macrophages in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res.* — 2000. — Vol. 2, N 3. — P. 189-202.
9. Imamura F., Aono H., Hasunuma T., Sumida T., Tateishi H., Maruo S., Nishioka K. Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41, N 11. — P. 1979-1986.
10. Isaacs J.D., Burrows N., Wing M., Keogan M.T., Rebello P.R., Watts R.A., Pye R.J., Norris P., Hazelman B.L., Hale G., Waldmann H. Humanized anti-CD4 monoclonal antibody therapy of autoimmune and inflammatory disease // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 110, N 2. — P. 158-166.
11. Matteson E.L., Yocum D.E., St Clair E.W., Achkar A.A., Thakor M.S., Jacobs M.R., Hays A.E., Heitman C.K., Johnston J.M. Treatment of active refractory rheumatoid arthritis with humanized monoclonal antibody CAMPATH-1H administered by daily subcutaneous injection // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38, N 9. — P. 1187-1193.

12. Lee D.M., Friend D.S., Gurish M.F., Benoist C., Mathis D., Brenner M.B. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis // *Science*. – 2002. – Vol. 297, N 5587. – P. 1689-1692.
13. Lovgren T., Eloranta M.L., Bave U., Alm G.V., Ronnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 50, N 6. – P. 1861-1872.
14. Martin F., Chan A.C. B-cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic // *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 467-496.
15. Vallin H., Perers A., Alm G.V., Ronnblom L. Anti-double-stranded DNA antibodies and immunostimulatory plasmid DNA in combination mimic the endogenous IFN-alpha inducer in systemic lupus erythematosus // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163, N 11. – P. 6306-6313.
16. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M., Madaio M.P., Shlomchik M.J. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189, N 10. – P. 1639-1648.
17. Wong F.S., Wen L., Tang M., Ramanathan M., Visintin I., Daugherty J., Hannum L.G., Jane-way Jr. C.A., Shlomchik M.J. Investigation of the role of B-cells in type 1 diabetes in the NOD mouse // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, N 10. – P. 2581-2587.
18. O'Neill S.K., Shlomchik M.J., Glant T.T., Cao Y., Doodles P.D., Finnegan A. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, N 6. – P. 3781-3788.
19. Soderstrom N.A.B. Organization of the invading lymphoid tissue in human lymphoid thyroiditis // *Scand. J. Immunol.* – 1974. – Vol. 3, N 3. – P. 295-301.
20. Prineas J.W. Multiple sclerosis: presence of lymphatic capillaries and lymphoid tissue in the brain and spinal cord // *Science*. – 1979. – Vol. 203, N 4385. – P. 1123-1125.
21. Stott D.I., Hiepe F., Hummel M., Steinhauser G., Berek C. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjogren's syndrome // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102, N 5. – P. 938-946.
22. Lorenz R.G., Chaplin D.D., McDonald K.G., McDonough J.S., Newberry R.D. Isolated lymphoid follicle formation is inducible and dependent upon lymphotoxin-sufficient B lymphocytes, lymphotoxin beta receptor, and TNF receptor I function // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170, N 11. – P. 5475-5482.
23. Ansel K.M., Ngo V.N., Hyman P.L., Luther S.A., Forster R., Sedgwick J.D., Browning J.L., Lipp M., Cyster J.G. A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles // *Nature*. – 2000. – Vol. 406, N 6793. – P. 309-314.
24. Mariathasan S., Matsumoto M., Baranyay F., Nahm M.H., Kanagawa O., Chaplin D.D. Absence of lymph nodes in lymphotoxin-alpha (LT alpha)-deficient mice is due to abnormal organ development, not defective lymphocyte migration // *J. Inflamm.* – 1995. – Vol. 45, N 1. – P. 72-78.
25. Matsumoto M., Mariathasan S., Nahm M.H., Baranyay F., Peschon J.J., Chaplin D.D. Role of lymphotoxin and the type I TNF receptor in the formation of germinal centers // *Science*. – 1996. – Vol. 271, N 5253. – P. 1289-1291.
26. Ngo V.N., Cornall R.J., Cyster J.G. Splenic T-zone development is B cell dependent // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194, N 11. – P. 1649-1660.
27. Kurt-Jones E.A., Liano D., HayGlass K.A., Benacerraf B., Sy M.S., Abbas A.K. The role of antigen-presenting B cells in T cell priming in vivo. Studies of B cell-deficient mice // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 140, N 11. – P. 3773-3778.
28. Chan O., Shlomchik M.J. A new role for B cells in systemic autoimmunity: B cells promote spontaneous T cell activation in MRL-lpr/lpr mice // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, N 1. – P. 51-59.
29. Takemura S., Klimiuk P.A., Braun A., Goronzy J.J., Weyand C.M. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, N 8. – P. 4710-4718.
30. Olson T.S., Bamias G., Naganuma M., Rivera-Nieves J., Burcin T.L., Ross W., Morris M.A., Pizarro T.T., Ernst P.B., Cominelli F., Ley K. Expanded B cell population blocks regulatory T cells and exacerbates ileitis in a murine model of Crohn disease // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, N 3. – P. 389-398.
31. Yu S., Maiti P.K., Dyson M., Jain R., Braley-Mullen H. B cell-deficient NOD.H-2h4 mice have CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells that inhibit the development of spontaneous autoimmune thyroiditis // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, N 2. – P. 349-358.
32. Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease // *Immunol. Today*. – 1997. – Vol. 18, N 7. – P. 343-350.
33. Mewar D., Wilson A.G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, N 10. – P. 648-655.
34. Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., van de Stadt R.J., van der Horst-Bruinsma I.E., de Koning M.H., Habibuw M.R., Vandenbroucke J.P., Dijkmans B.A. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 50, N 2. – P. 380-386.
35. Binder M., Otto F., Mertelsmann R., Veelken H., Trepel M. The epitope recognized by rituximab // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, N 6. – P. 1975-1978.

36. Protheroe A., Edwards J.C., Simmons A., MacLennan K., Selby P. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38, N 11. – P. 1150-1152.
37. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B-lymphocyte depletion // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, N 10. – P. 883-888.
38. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J., Filipowicz-Sosnowska A., Emery P., Close D.R., Stevens R.M., Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 25. – P. 2572-2581.
39. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schechtman J., Szczepanski L., Kavanaugh A., Racewicz A.J., van Vollenhoven R.F., Li N.F., Agarwal S., Hessey E.W., Shaw T.M. 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. – Vol. 54, N 5. – P. 1390-1400.
40. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C., Keystone E.C., Loveless J.E., Burmester G.R., Cravets M.W., Hessey E.W., Shaw T., Totoritis M.C. 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 // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 9. – P. 2793-2806.
41. Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C., Ehrenstein M.R., Isenberg D.A. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44, N 12. – P. 1542-1545.
42. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A., Pugh-Bernard A.E., Felgar R.E., Looney R.J., Sanz I. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 11. – P. 3580-3590.
43. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E., Young F., Arend L.J., Sloand J.A., Rosenblatt J., Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 8. – P. 2580-2589.
44. Pijpe J., van Imhoff G.W., Spijkervet F.K., Roodenburg J.L., Wolbink G.J., Mansour K., Vissink A., Kallenberg C.G., Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 9. – P. 2740-2750.
45. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H., Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 1. – P. 262-268.
46. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 2. – P. 601-607.
47. Schmidt E., Hunzelmann N., Zillikens D., Brocker E.B., Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 503-508.
48. Hoffman P.C. Immune hemolytic anemia – selected topics // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2006. – P. 13-18.
49. Arnold D.M., Dentali F., Crowther M.A., Meyer R.M., Cook R.J., Sigouin C., Fraser G.A., Lim W., Kelton J.G. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, N 1. – P. 25-33.
50. Bay A., Oner A.F., Uner A., Dogan M. Use of rituximab in chronic childhood immune thrombocytopenic purpura // *Pediatr. Int.* – 2006. – Vol. 48, N 5. – P. 514-516.
51. Kavanaugh A.F. B cell targeted therapies: safety considerations // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2006. – Vol. 77. – P. 18-23.
52. De Vita S., Zaja F., Sacco S., De Candia A., Fanin R., Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, N 8. – P. 2029-2033.
53. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 82-86.
54. Moore J., Ma D., Will R., Cannell P., Handel M., Milliken S. A phase II study of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with recurrent disease following haematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 34, N 3. – P. 241-247.
55. Roll P., Palanichamy A., Kneitz C., Dorner T., Tony H.P. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 8. – P. 2377-2386.
56. Petschner F., Walker U.A., Schmitt-Graff A., Uhl M., Peter H.H. «Catastrophic systemic lupus erythematosus» with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2001. – Vol. 126, N 37. – P. 998-1001.

57. Perrotta S., Locatelli F., La Manna A., Cennamo L., De Stefano P., Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 116, N 2. – P. 465-467.
58. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E., Young F., Sanz I., Rosenblatt J., Looney R.J. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, N 2. – P. 455-459.
59. Weide R., Heymanns J., Pandorf A., Koppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy // *Lupus.* – 2003. – Vol. 12, N 10. – P. 779-782.
60. Tokunaga M., Fujii K., Saito K., Nakayamada S., Tsujimura S., Nawata M., Tanaka Y. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab // *Rheumatology (Oxford).* – 2005. – Vol. 44, N 2. – P. 176-182.
61. Edelbauer M., Jungraithmayr T., Zimmerhackl L.B. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 811-813.
62. van Vollenhoven R.F., Gunnarsson I., Wélin-Henriksson E., Sundelin B., Osterborg A., Jacobson S.H., Klareskog L. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 33, N 6. – P. 423-427.
63. Lambotte O., Durbach A., Kotb R., Ferlicot S., Delfraissy J.F., Goujard C. Failure of rituximab to treat a lupus flare-up with nephritis // *Clin Nephrol.* – 2005. – Vol. 64, N 1. – P. 73-77.
64. Sabugo F., Llanos C., Soto L., Gutierrez J., Cuchacovich M. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for refractory systemic lupus erythematosus: report of one case // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133, N 6. – P. 681-684.
65. Van den Bergh B., Selleslag D., Boelaert J.R., Matthys E.G., Schurgers M., Vandecasteele S., De Vriese A. Management of therapy-resistant systemic lupus erythematosus with rituximab: report of a case and review of the literature // *Acta Clin. Belg.* – 2005. – Vol. 60, N 2. – P. 102-105.
66. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A., Hasson N., Pilkington C., Woo P., Tullus K. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 10. – P. 3168-3174.
67. Armstrong D., Wright S., McVeigh C., Finch M. Infective endocarditis complicating rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) treatment in an SLE patient with a past history of Libman-Sacks endocarditis: a case for antibiotic prophylaxis? // *Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25, N 4. – P. 583-584.
68. Lehembre S., Macario-Barrel A., Musette P., Carvalho P., Joly P. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus // *Ann. Dermatol. Vénereol.* – 2006. – Vol. 133, N 1. – P. 53-55.
69. Lim S.W., Gillis D., Smith W., Hissaria P., Greville H., Peh C.A. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports // *Intern. Med. J.* – 2006. – Vol. 36, N 4. – P. 260-262.
70. Gomard-Menesson E., Ruivard M., Koenig M., Woods A., Magy N., Ninet J., Rousset H., Salles G., Broussolle C., Seve P. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases // *Lupus.* – 2006. – Vol. 15, N 4. – P. 223-231.
71. Willems M., Haddad E., Niaudet P., Kone-Paut I., Bensman A., Cochat P., Deschenes G., Fakhouri F., Leblanc T., Llanas B., Loirat C., Pillet P., Ranchin B., Salomon R., Ulinski T., Bader-Meunier B. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 148, N 5. – P. 623-627.
72. Jansson A.F., U. Wintergerst, E.D. Renner, B.H. Belohradsky. Rituximab-induced long-term remission in two children with SLE // *Eur. J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 166, N 2. – P. 177-181.
73. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M., Jayne D.R. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and retreatment // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 9. – P. 2970-2982.
74. Tokunaga M., Saito K., Kawabata D., Imura Y., Fujii T., Nakayamada S., Tsujimura S., Nawata M., Iwata S., Azuma T., Mimori T., Tanaka Y. Efficacy of rituximab (Anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system // *Ann. Rheum. Dis.*, 2006.
75. Kotani T., Takeuchi T., Kawasaki Y., Hirano S., Tabushi Y., Kagitani M., Makino S., Hanafusa T. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2006. – Vol. 15, N 10. – P. 683-685.
76. Specks U., Fervenza F.C., McDonald T.J., Hogan M.C. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, N 12. – P. 2836-2840.

77. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257, N 6. – P. 540-548.
78. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T., Gunnarsson R., Kristoffersen G. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response // *Scand. J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 34, N 3. – P. 229-232.
79. Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C., Carlson K.A., Schroeder D.R., Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, N 2. – P. 180-187.
80. Aries P.M., Hellmich B., Voswinkel J., Both M., Nolle B., Holl-Ulrich K., Lamprecht P., Gross W.L. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, N 7. – P. 853-858.
81. Clatworthy M.R., Jayne D.R. Acquired hemophilia in association with ANCA-associated vasculitis: response to rituximab // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47, N 4. – P. 680-682.
82. Stasi R., Stipa E., Del Poeta G., Amadori S., Newland A.C., Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45, N 11. – P. 1432-1436.
83. Tektonidou M.G., Skopouli F.N. Sustained 3-year remission after rituximab treatment in a patient with refractory Wegener's granulomatosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24, N 2, Suppl. 41. – P. S103.
84. Koukoulaki M., Smith K.G., Jayne D.R. Rituximab in Churg-Strauss syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, N 4. – P. 557-559.
85. Somer B.G., Tsai D.E., Downs L., Weinstein B., Schuster S.J. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49, N 3. – P. 394-398.
86. Seror R., Sordet C., Guillevin L., Hachulla E., Masson C., Ittah M., Candon S., Leguern V., Aouba A., Jean S., Gottenberg J.E., Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome // *Ann. Rheum. Dis.*, 2006.
87. Chiappetta N., Steier J., Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis // *J. Clin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 11, N 5. – P. 264-266.
88. Noss E.H., Hausner-Sypek D.L., Weinblatt M.E. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, N 5. – P. 1021-1026.
89. Zaja F., Russo D., Fuga G., Patriarca F., Ermacora A., Baccarani M. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia // *Haematologica*. – 1999. – Vol. 84, N 12. – P. 1157-1158.
90. Arzoo K., Sadeghi S., Liebman H.A. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, N 10. – P. 922-924.
91. Sansonno D., De Re V., Lauletta G., Tucci F.A., Boiocchi M., Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20 // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, N 10. – P. 3818-3826.
92. Lamprecht P., Lerin-Lozano C., Merz H., Dennin R.H., Gause A., Voswinkel J., Peters S.O., Gutzeit O., Arlt A.C., Solbach W., Gross W.L. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, N 12. – P. 1230-1233.
93. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D., Mansouri M., Naretto C., Gennaro M., Cavallo R., Alpa M., Costanzo P., Giachino O., Mazzucco G., Sena L.M. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, N 12. – P. 3054-3061.
94. Catuogno M., Rezai S., Priori R., Magrini L., Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44, N 3. – P. 406.
95. Kay J., McCluskey R.T. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2005. A 60-year-old man with skin lesions and renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 15. – P. 1605-1613.
96. Cai F.Z., Ahern M., Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, N 6. – P. 1197-1198.
97. Pekow J., Chung R.T. Treatment of type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C with rituximab // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, N 5. – P. 450.
98. Basse G., Ribes D., Kamar N., Mehrenberger M., Sallusto F., Esposito L., Guitard J., Lavayssiere L., Oksman F., Durand D., Rostaing L. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38, N 7. – P. 2308-2310.
99. Cohen H., Green S., Jones S., Amos N., William B.D. Lack of efficacy of Rituximab in a patient with essential mixed cryoglobulinaemia // *Rheumatology (Oxford)*, 2006.

100. Rubenstein E., Arkfeld D.G., Metyas S., Shinada S., Ehresmann S., Liebman H.A. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, N 2. – P. 355-357.
101. Anandacoomarasamy A., Gibson J., McGill N. «Cure» of life-threatening antiphospholipid syndrome with rituximab // *Intern. Med. J.* – 2006. – Vol. 36, N 7. – P. 474-475.
102. Ames P.R., Tommasino C., Fossati G., Scenna G., Brancaccio V., Ferrara F. Limited effect of rituximab on thrombocytopaenia and anticardiolipin antibodies in a patient with primary antiphospholipid syndrome // *Ann. Hematol.*, 2006.
103. Ahn E.R., Lander G., Bidot C.J., Jy W., Ahn Y.S. Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy // *Am. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 78, N 2. – P. 127-129.
104. Hongeng S., Tardtong P., Worapongpaiboon S., Ungkanont A., Jootar S. Successful treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia in a post-unrelated bone marrow transplant paediatric patient with rituximab // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol. 29, N 10. – P. 871-872.
105. Gupta N., Kavuru S., Patel D., Janson D., Driscoll N., Ahmed S., Rai K.R. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 16, N 10. – P. 2092-2095.
106. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U., Perrotta S., Amendola G., Rosito P., Jankovic M., Pierani P., De Stefano P., Bonora M.R., Locatelli F. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 10. – P. 3857-3861.
107. Motto D.G., Williams J.A., Boxer L.A. Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2002. – Vol. 4, N 11. – P. 1006-1008.
108. Gottardo N.G., Baker D.L., Willis F.R. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – Vol. 20, N 7. – P. 557-561.
109. Endo T., Nakao S., Koizumi K., Nishio M., Fujimoto K., Sakai T., Kumano K., Obara M., Koike T. Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-nonmyeloablative stem cell transplant patient // *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83, N 2. – P. 114-116.
110. Shanafelt T.D., Madueme H.L., Wolf R.C., Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – Vol. 78, N 11. – P. 1340-1346.
111. Raj A., Bertolone S., Cheerva A. Successful treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with monthly rituximab following nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 26, N 5. – P. 312-314.
112. Erdozain J.G., Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome // *Haematologica.* – 2004. – Vol. 89, N 9. – P. ECR34.
113. Narat S., Gandla J., Hoffbrand A.V., Hughes R.G., Mehta A.B. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90, N 9. – P. 1273-1274.
114. van Daalen S.T., van Dijken P.J., Tamminga R.Y., Brons P.P. Rituximab instead of splenectomy in 4 children with chronic or refractory autoimmune haemolytic anaemia // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2005. – Vol. 149, N 42. – P. 2350-2354.
115. Nishida H., Murase T., Ueno H., Park J.W., Yano T., Ikeda Y. Fludarabine-associated autoimmune hemolytic anemia occurring in B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Res.* – 2006. – Vol. 30, N 12. – P. 1589-1590.
116. Pamuk G.E., Turgut B., Demir M., Tezcan F., Vural O. The successful treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a patient with chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 81, N 8. – P. 631-633.
117. Saleh M.N., Gutheil J., Moore M., Bunch P.W., Butler J., Kunkel L., Grillo-Lopez A.J., LoBuglio A.F. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia // *Semin. Oncol.* – 2000. – Vol. 27, N 6, Suppl. 12. – P. 99-103.
118. Shvidel L., Klepfish A., Berrebi A. Successful treatment with Rituximab for relapsing immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with low-grade non-Hodgkin's lymphoma // *Am. J. Hematol.* – 2001. – Vol. 67, N 3. – P. 213-214.
119. Faurischou M., Hasselbalch H.C., Nielsen O.J. Sustained remission of platelet counts following monoclonal anti-CD20 antibody therapy in two cases of idiopathic autoimmune thrombocytopenia and neutropenia // *Eur. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 66, N 6. – P. 408-411.
120. Stasi R., Pagano A., Stipa E., Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N 4. – P. 952-957.

121. Abdel-Raheem M.M., Potti A., Kobrinsky N. Severe Evans's syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody // *Ann. Hematol.* – 2001. – Vol. 80, N 9. – P. 543-545.
122. Zaja F., Iacona I., Masolini P., Russo D., Sperotto A., Prosdocimo S., Patriarca F., de Vita S., Regazzi M., Baccarani M., Fanin R. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 87, N 2. – P. 189-195.
123. Delgado J., Bustos J.G., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 87, N 2. – P. 215-216.
124. Cohen Y., Polliack A. Sustained complete remission of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) of 10 years duration after only two infusions of rituximab // *Hematol. J.* – 2002. – Vol. 3, N 1. – P. 61-62.
125. Meo P., Stipa E., La Presa M., Bianchi M., Di Giulio C., Stasi R., Amadori S. Rituximab treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Results of a phase II study // *Recenti Prog. Med.* – 2002. – Vol. 93, N 7-8. – P. 421-427.
126. Giagounidis A.A., Anhof J., Schneider P., Germing U., Sohngen D., Quabeck K., Aul C. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study // *Eur. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 69, N 2. – P. 95-100.
127. D'Arena G., Luigaviagliotti M., Coccaro M., Iodice G., Tartarone A., Matera R., Di Renzo N. Late and long-lasting response in an adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura after extended course of rituximab // *Leuk. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44, N 3. – P. 561-562.
128. Riksen N.P., Keuning J.J., Vreugdenhil G. Rituximab in the treatment of relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura // *Neth. J. Med.* – 2003. – Vol. 61, N 7. – P. 262-265.
129. Bengtson K.L., Skinner M.A., Ware R.E. Successful use of anti-CD20 (rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143, N 5. – P. 670-673.
130. Thude H., Gruhn B., Werner U., Schorner U., Hafer R., Zintl F., Barz D. Treatment of a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab and monitoring by flow cytometric analysis // *Acta Haematol.* – 2004. – Vol. 111, N 4. – P. 221-224.
131. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S., Feuerstein M.A., Leonard J.P., Amadori S., Bussel J.B. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125, N 2. – P. 232-239.
132. Pusiol A., Cesaro S., Nocerino A., Picco G., ZanESCO L., Bisogno G. Successful treatment with the monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia // *Eur. J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 163, N 6. – P. 305-307.
133. Koulova L., Alexandrescu D., Dutcher J.P., O'Boyle K.P., Eapen S., Wiernik P.H. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases // *Am. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 78, N 1. – P. 49-54.
134. Tanai C., Iki S., Nakahara F., Iijima K., Usuki K., Kuwana M., Urabe A. Effective treatment with rituximab in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura // *Rinsho Ketsueki.* – 2004. – Vol. 45, N 11. – P. 1181-1186.
135. Lalayanni C., Stavroyianni N., Saloum R., Tsompanakou A., Anagnostopoulos A. Rituximab is effective for selected patients with chronic steroid-refractory immune thrombocytopenic purpura // *Hematology.* – 2004. – Vol. 9, N 4. – P. 287-289.
136. Taube T., Schmid H., Reinhard H., von Stackelberg A., Overberg U.S. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90, N 2. – P. 281-283.
137. Braendstrup P., Bjerrum O.W., Nielsen O.J., Jensen B.A., Clausen N.T., Hansen P.B., Andersen I., Schmidt K., Andersen T.M., Peterslund N.A., Birgens H.S., Plesner T., Pedersen B.B., Hasselbalch H.C. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura // *Am. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 78, N 4. – P. 275-280.
138. Moschovi M., Trimis G., Pergantou H., Platakouki H., Vrachnou E., Tzortzotou-Stathopoulou F. Clinical remission following monoclonal anti-CD20 therapy in two children with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura // *J. Paediatr. Child Health.* – 2005. – Vol. 41, N 7. – P. 384-386.
139. Carbone J., Escudero A., Mayayo M., Ballesteros M., Perez-Corral A., Sanchez-Ramon S., Sarmiento E., Micheloud D., Fernandez-Cruz E. Partial response to anti-CD20 monoclonal antibody treatment of severe immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1051. – P. 666-671.
140. Bennett C.M., Rogers Z.R., Kinnamon D.D., Bussel J.B., Mahoney D.H., Abshire T.C., Sawaf H., Moore T.B., Loh M.L., Glader B.E., McCarthy M.C., Mueller B.U., Olson T.A., Lorenzana A.N., Mentzer W.C., Buchanan G.R., Feldman H.A., Neufeld

- E.J. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, N 7. – P. 2639-2642.
141. Ojeda-Uribe M., Brunot A., Issler M. Successful treatment of idiopathic acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with an association of rituximab-vindesine. Report of one case // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133, N 11. – P. 1349-1354.
142. Penalver F.J., Jimenez-Yuste V., Almagro M., Alvarez-Larran A., Rodriguez L., Casado M., Gallur L., Giraldo P., Hernandez R., Menor D., Rodriguez M.J., Caballero D., Gonzalez R., Mayans J., Millan I., Cabrera J.R. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients // *Ann. Hematol.* – 2006. – Vol. 85, N 6. – P. 400-406.
143. Taylor R.M., Bockenstedt P., Su G.L., Marrero J.A., Pellitier S.M., Fontana R.J. Immune thrombocytopenic purpura following liver transplantation: a case series and review of the literature // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 781-791.
144. Parodi E., Nobili B., Perrotta S., Rosaria Matarese S.M., Russo G., Licciardello M., Zecca M., Locatelli F., Cesaro S., Bisogno G., Giordano P., De Mattia D., Ramenghia U. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84, N 1. – P. 48-53.
145. Latifzadeh S.Z., Entezari V. Chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and anti-CD20 monoclonal antibody: a case report // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 489-492.
146. Wiestner A., Cho H.J., Asch A.S., Michelis M.A., Zeller J.A., Peerschke E.I., Weksler B.B., Schechter G.P. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, N 9. – P. 3426-3428.
147. Kain S., Copeland T.S., Leahy M.F. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab) // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 119, N 2. – P. 578.
148. Marietta M., Pozzi S., Luppi M., Bertesi M., Cappi C., Morselli M., Torelli G. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report // *Eur. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 70, N 3. – P. 181-182.
149. Stasi R., Brunetti M., Stipa E., Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, N 12. – P. 4424-4428.
150. Huang Y.W., Saidi P., Philipp C. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases // *Haemophilia*. – 2004. – Vol. 10, N 6. – P. 713-721.
151. Holme P.A., Brosstad F., Tjonnfjord G.E. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies // *Haemophilia*. – 2005. – Vol. 11, N 5. – P. 510-515.
152. Abdallah A., Coghlan D.W., Duncan E.M., Chunilal S.D., Lloyd J.V. Rituximab-induced long-term remission in patients with refractory acquired hemophilia // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3, N 11. – P. 2589-2590.
153. Berezne A., Stieltjes N., Le-Guern V., Teixeira L., Billy C., Roussel-Robert V., Flaujac C., Horellou M.H., Guillevin L., Mouthon L. Rituximab alone or in association with corticosteroids in the treatment of acquired factor VIII inhibitors: report of two cases // *Transfus. Med.* – 2006. – Vol. 16, N 3. – P. 209-212.
154. Rojas-Garcia R., Gallardo E., de Andres I., de Luna N., Juarez C., Sanchez P., Illa I. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61, N 12. – P. 1814-1816.
155. Ruegg S.J., Fuhr P., Steck A.J. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, N 11. – P. 2178-2179.
156. Goldfarb A.R., Weimer L.H., Brannagan, 3rd T.H. Rituximab treatment of an IgM monoclonal autonomic and sensory neuropathy // *Muscle Nerve*. – 2005. – Vol. 31, N 4. – P. 510-515.
157. Broglio L., Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-mag neuropathy // *Muscle Nerve*. – 2005. – Vol. 32, N 3. – P. 378-379.
158. Kilidireas C., Anagnostopoulos A., Karandreas N., Mouselimi L., Dimopoulos M.A. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies // *Leuk. Lymphoma*. – 2006. – Vol. 47, N 5. – P. 859-864.
159. Kelly J.J. Chronic peripheral neuropathy responsive to rituximab // *Rev. Neurol. Dis.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 78-81.
160. Gorson K.C., Natarajan N., Ropper A.H., Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial // *Muscle Nerve*. – 2007. – Vol. 35, N 1. – P. 66-69.
161. Zaja F., Russo D., Fuga G., Perella G., Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, N 7. – P. 1062-1063.
162. Wylam M.E., Anderson P.M., Kuntz N.L., Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143, N 5. – P. 674-677.

163. Gajra A., Vajpayee N., Grethlein S.J. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma // *Am. J. Hematol.* – 2004. – Vol. 77, N 2. – P. 196-197.
164. Takagi K., Yoshida A., Iwasaki H., Inoue H., Ueda T. Anti-CD20 antibody (Rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma // *Ann. Hematol.* – 2005. – Vol. 84, N 8. – P. 548-550.
165. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab // *Muscle Nerve.* – 2006. – Vol. 33, N 4. – P. 575-580.
166. Borradori L., Lombardi T., Samson J., Girardet C., Saurat J.H., Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137, N 3. – P. 269-272.
167. Salopek T.G., Logsetty S., Tredget E.E. Anti-CD20 chimeric monoclonal anti-body (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 47, N 5. – P. 785-788.
168. Herrmann G., Hunzelmann N., Engert A. Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148, N 3. – P. 602-603.
169. Cooper H.L., Healy E., Theaker J.M., Friedmann P.S. Treatment of resistant pemphigus vulgaris with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 366-368.
170. Goebeler M., Herzog S., Brocker E.B., Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149, N 4. – P. 899-901.
171. Dupuy A., Viguier M., Bedane C., Cordoliani F., Blaise S., Aucouturier F., Bonnetblanc J.M., Morel P., Dubertret L., Bachelez H. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140, N 1. – P. 91-96.
172. Espana A., Fernandez-Galar M., Lloret P., Sanchez-Ibarrola A., Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 50, N 6. – P. 974-976.
173. Morrison L.H. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab) // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51, N 5. – P. 817-819.
174. Wenzel J., Bauer R., Bieber T., Tuting T. Successful rituximab treatment of severe pemphigus vulgaris resistant to multiple immunosuppressants // *Acta Derm. Venereol.* – 2005. – Vol. 85, N 2. – P. 185-186.
175. Arin M.J., Engert A., Krieg T., Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 153, N 3. – P. 620-625.
176. Kong H.H., Prose N.S., Ware R.E., Hall, 3rd, R.P. Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) // *Pediatr. Dermatol.* – 2005. – Vol. 22, N 5. – P. 461-464.
177. Cecchi R., Gasperini U. Severe pemphigus vulgaris treated with rituximab (Mabthera). *J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 32, N 10. – P. 862-864.
178. Esposito M., Capriotti E., Giunta A., Bianchi L., Chimenti S. Long-lasting remission of pemphigus vulgaris treated with rituximab // *Acta Derm. Venereol.* – 2006. – Vol. 86, N 1. – P. 87-89.
179. Niedermeier A., Worl P., Barth S., Schuler G., Hertl M. Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment // *Eur. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 16, N 3. – P. 266-270.
180. Borel C., Launay F., Garrouste C., Astudillo L., Bazex J., Arlet P., Paul C., Viraben R., Sailler L. Rituximab induced remission of pemphigus vulgaris: 2 cases // *Rev. Med. Interne*, 2006.
181. Ahmed A.R., Spigelman Z., Cavacini L.A., Posner M.R. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N 17. – P. 1772-1779.
182. Salvi M., Vannucchi G., Campi I., Rossi S., Bonara P., Sbrozzi F., Guastella C., Avignone S., Pirola G., Ratiglia R., Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154, N 4. – P. 511-517.
183. Saigal K., Valencia I.C., Cohen J., Kerdel F.A. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, N 5, Suppl. – P. S283-S285.
184. Levi M., Hack C.E., van Oers M.H. Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, N 8. – P. e3-e5.
185. Ratanatharathorn V., Ayash L., Reynolds C., Silver S., Reddy P., Becker M., Ferrara J.L., Uberti J.P. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 9, N 8. – P. 505-511.

186. Okamoto M., Okano A., Akamatsu S., Ashihara E., Inaba T., Takenaka H., Katoh N., Kishimoto S., Shimazaki C. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease // Leukemia. – 2006. 20, N 1. – P. 172-173.

187. Cutler C., Miklos D., Kim H.T., Treister N., Woo S.B., Bienfang D., Klickstein L.B., Levin J.,

Miller K., Reynolds C., Macdonell R., Pasek M., Lee S.J., Ho V., Soiffer R., Antin J.H., Ritz J., Alyea E. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease // Blood. – 2006. 108, N 2. – P. 756-762.

*поступила в редакцию 25.12.2006
принята к печати 19.01.2007*