Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб

Под редакцией академика РАМН
Е.Л. Насонова

ИМА-ПРЕСС Москва, 2011

УДК 616.72-085.32
ББК 54.18
А72

Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Монография/Под ред. акад. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 344 с.: ил.

Монография, авторами которой являются ведущие отечественные ревматологи, сотрудники Научно-исследовательского института ревматологии РАМН под руководством академика РАМН Е.Л. Насонова, посвящена терапии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, миопатии, системная склеродермия. В центре внимания – применение в ревматологии анти-В-клеточного генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб. Ритуксимаб (Мабтера) – химерные моноклональные антитела к трансмембранному CD20-антигену В-клеток. Описаны особенности терапии ритуксимабом широкого спектра аутоиммунных заболеваний, представлены данные клинических исследований и собственный опыт применения препарата.

Монография предназначена в первую очередь для ревматологов, а также может представлять интерес для смежных специалистов, врачей общей практики, студентов и аспирантов медицинских вузов.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ (09-04-01604).

ISBN 978-5-904356-13-2

9 785904 356132

© ООО «ИМА-ПРЕСС», 2011

Коллектив авторов

Насонов Евгений Львович – директор НИИР РАМН, академик РАМН, д.м.н., профессор
Александрова Елена Николаевна – зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР РАМН, д.м.н.
Амирджанова Вера Николаевна – ученый секретарь НИИР РАМН, зав. лабораторией изучения качества жизни и восстановительного лечения, д.м.н.
Ананьева Лидия Петровна – зав. лабораторией микроциркуляции и воспаления НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Антелава Ольга Алексеевна – ведущий научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний НИИР РАМН, к.м.н.
Бекетова Татьяна Валентиновна – старший научный сотрудник лаборатории ревматологических проблем заболеваний печени НИИР РАМН, к.м.н.
Белов Борис Сергеевич – зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях НИИР РАМН, д.м.н.
Васильев Владимир Иванович – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Волков Александр Витальевич – зав. лабораторией функциональной диагностики НИИР РАМН, к.м.н.
Городецкий Вадим Романович – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения НИИР РАМН, к.м.н.
Гусева Наталья Гавриловна – ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Каратеев Дмитрий Евгеньевич – зам. директора по науке, зав. отделом ранних артритов НИИР РАМН, д.м.н.
Логвиненко Оксана Анатольевна – старший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения НИИР РАМН, к.м.н.
Лукина Галина Викторовна – ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии НИИР РАМН, д.м.н.
Лучихина Елена Львовна – ведущий научный сотрудник отдела ранних артритов НИИР РАМН, к.м.н.
Муравьев Юрий Владимирович – зав. лабораторией изучения безопасности антиревматической терапии НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Новиков Александр Александрович – старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР РАМН, к.м.н.
Новикова Диана Сергеевна – старший научный сотрудник лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР РАМН, к.м.н.
Олюнин Юрий Александрович – зав. лабораторией стандартизации терапии ревматических заболеваний НИИР РАМН, д.м.н.
Панафидина Татьяна Александровна – научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений НИИР РАМН, к.м.н.
Полянская Мирослава Валериевна – научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях НИИР РАМН, к.м.н.
Попкова Татьяна Валентиновна – зав. отделом сосудистой патологии ревматических заболеваний НИИР РАМН, д.м.н.
Решетняк Татьяна Магомедалиевна – ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Седышев Самир Хассанович – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии НИИР РАМН
Сигидин Яков Александрович – зав. лабораторией клинической фармакологии НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Соловьев Сергей Константинович – зав. лабораторией интенсивных методов лечения НИИР РАМН, д.м.н., профессор
Тарасова Галина Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях НИИР РАМН, к.м.н.
Торгашина Анна Васильевна – научный сотрудник лаборатории интенсивных методов лечения НИИР РАМН, к.м.н.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ГЛАВА 1.
Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина, Е.Л. Насонов
В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях 8

ГЛАВА 2.
Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Лучихина
Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. – шаг вперед к ранней диагностике 46

ГЛАВА 3.
Е.Л. Насонов
Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите 55

ГЛАВА 4.
Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.Л. Насонов
Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР 94

ГЛАВА 5.
В.Н. Амирджанова, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов
Влияние ритуксимаба на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом 99

ГЛАВА 6.
А.В. Волков
Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите – ключ к оценке активности заболевания и эффективности терапии 109

ГЛАВА 7.
С.К. Соловьев, А.В. Торгашина, Е.Л. Насонов
Эффективность ритуксимаба при системной красной волчанке 119

ГЛАВА 8.
Т.М. Решетняк
Ритуксимаб в терапии антифосфолипидного синдрома 153

ГЛАВА 9.
Л.П.Ананьева, Т.А.Невская, Н.Г. Гусева
Клинические аспекты применения ритуксимаба при системной склеродермии 163

ГЛАВА 10.
О.А. Антелава, Е.Л. Насонов
Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий 178

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ГЛАВА 11.
Т.В. Бекетова
Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Возможности применения ритуксимаба 190

ГЛАВА 12.
О.А. Логвиненко
Терапия ритуксимабом болезни Шёгрена 220

ГЛАВА 13.
В.И. Васильев
Терапия ритуксимабом криоглобулинемического васкулита 233

ГЛАВА 14.
С.Х. Седышев, В.И. Васильев
Применение ритуксимаба при IgG4-связанных заболеваниях 251

ГЛАВА 15.
Ю.В. Муравьев
Нежелательные реакции при применении ритуксимаба 258

ГЛАВА 16.
В.Р. Городецкий
Ритуксимаб-ассоциированные цитопении 295

ГЛАВА 17.
Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.В. Полянская
Вакцинация при ревматических заболеваниях: проблемы и поиски решений (акцент на ритуксимаб) 302

ГЛАВА 18.
Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов
Деплеция В-клеток: новые возможности в лечении атеросклероза при ревматоидном артрите? 313

ПРИЛОЖЕНИЕ
Рисунки к главам 1–17 323

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ACR (*American College of Rheumatology*) – Американская коллегия ревматологов
APRIL *(a proliferation-inducing ligand)* – индуцирующий пролиферацию лиганд
BAFF *(B-cell activation factor of the tumor necrosis factor family)* – В-клеточный активатор, относящийся к семейству факторов некроза опухоли
BCMA *(B-cell maturation antigen)* – В-клеточный антиген созревания
BILAG *(British Isles Lupus Assessment Group)* – Британская группа по изучению системной красной волчанки
BLyS *(B-lymphocyte stimulator)* – стимулятор В-лимфоцитов
CHOP – схема полихимиотерапии, включающая циклофосфан, доксорубицин, винкристин и преднизолон
DAS (*disease activity score*) – индекс активности болезни
DAS 28 – модифицированный индекс DAS
EULAR (*European League Against Rheumatism*) – Европейская антиревматическая лига
HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) – опросник оценки состояния здоровья
HCV – вирус гепатита С
HLA (*human leukocyte antigene*) – человеческий лейкоцитарный антиген гистосовместимости
HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген гистосовместимости DR
ICAM –межклеточная молекула адгезии
LFA – лейкоцитарные факторы адгезии
MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) – мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань
SAA – сывороточный амилоидный белок А
SD – стандартное отклонение
SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) – индекс активности системной красной волчанки
TACI *(transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor)* – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина
VCAM – сосудистая молекула клеточной адгезии
АБЦ – абатацепт
АДА – адалимумаб
аДНК – антитела к ДНК
АЗА – азатиоприн
аКЛ – антитела к кардиолипину
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АНА – антинуклеарные антитела
анДНК – антитела к нативной ДНК
АНФ – антинуклеарный фактор
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с АНЦА
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТБ – атеросклеротическая бляшка
аФЛ – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
БШ – болезнь Шёгрена
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ВГ – вирусный гепатит
ВГН – верхняя граница нормы
ВДП – верхние дыхательные пути
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – волчаночный нефрит
ВРС – вариабельность ритма сердца
вчСРБ – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом
ГВ – гранулематоз Вегенера
ГД – гемодиализ
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЛМ – голимумаб
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГН – гломерулонефрит
ДИ – доверительный интервал
ДЛП – дислипидемия
ДМ – дерматомиозит
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС – диагностическая специфичность
ДСЛ – диффузионная способность легких
ДЧ – диагностическая чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИА – индекс активности

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии
ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
ИЛ – интерлейкин
ИНФ – инфликсимаб
ИПЛ – интерстициальное поражение легких
ИР – инфузионная реакция
ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИФ – интерферон
ИФА – иммуноферментный анализ
ИХ – индекс хронизации
КЖ – качество жизни
КИ – коморбидная инфекция
КИМ – комплекс интима–медиа
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЕФ – лефлуномид
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МА – молекулы адгезии
Me – медиана
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКЗИ – минимальные клинически значимые изменения
ММФ – микофенолата мофетил
МП – метилпреднизолон
МПА – микроскопический полиангиит
МПО – миелопероксидаза
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МТ – метотрексат
НДА – недифференцированный артрит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НС – неблагоприятное событие
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОА – остеоартроз
ОУСЖ – околоушная слюнная железа
ОШ – отношение шансов
ПЗ – преднизолон
ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация
ПЛ – плацебо
ПлФС – плюснефаланговый сустав
ПМ – полимиозит
ПМЛ – прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПНН – поздно начинающаяся нейтропения
ПНЧСЖ – поднижнечелюстная слюнная железа
ПР – полная ремиссия
ПР 3 – протеиназа 3
ПФ – плазмаферез
ПФС – пястно-фаланговый сустав
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РНК – рибонуклеиновая кислота
РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование
РТМ – ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
СВ – системный васкулит
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМК – смешанная моноклональная криоглобулинемия
СНС – серьезное неблагоприятное событие
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССД – системная склеродермия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
СШ – синдром Шёгрена
ТГ – триглицериды
ТФР – трансформирующий фактор роста
ТЦЗ – тоцилизумаб
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС – холестерин
ЦЗП – цертолизумаба пэгол
ЦсА – циклоспорин А
ЦФ – циклофосфамид (циклофосфан)
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
ЧР – частичная ремиссия
ЭК – эндотелиальная клетка
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЮДМ – ювенильный дерматомиозит

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
РОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 1 В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, С.К. Соловьев, А.В. Торгашина, Е.Л. Насонов

Введение

В последние годы значительно возрос интерес к изучению роли В-клеток в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний (РЗ) – ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), болезни Шёгрена (БШ), системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), идиопатических воспалительных миопатий и др. [1–7]. Это во многом связано с разработкой и положительным опытом применения при широком круге аутоиммунных заболеваний анти-В-клеточного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) ритуксимаб (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [8–11]. Полагают, что удаление периферических В-клеток под действием РТМ запускается тремя механизмами, включая комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз [2, 6].

По современным представлениям, В-лимфоциты принимают участие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета и аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками антитело- и аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток или В-клеток памяти, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток, эктопический лимфонеогенез и синтез цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ 1, лимфотоксина, ИЛ 10 и др. [1, 4].

Развитие и дифференцировка В-клеток

В норме В-лимфоциты человека имеют сложный цикл развития, обеспечивающий формирование В-клеточной толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) за счет механизмов антиген-зависимой и антиген-независимой селекции аутореактивных клонов В-клеток на отдельных этапах лимфопоэза и иммуногенеза [4, 9, 12]. В процессе созревания от клеток-предшественников до секретирующих антитела плазматических клеток В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, каждая из которых фенотипически характеризуется экспрессией на поверхности клеток молекул иммуноглобулинов различных классов и определенным набором мембранных CD-антигенов [13, 14]. Наряду с антиген-распознающими иммуноглобулиновыми рецепторами и специфичными CD19-, CD20-, CD22-маркерами, В-клетки несут на мембране белки человеческого лейкоцитарного антигена гистосовместимости – HLA I (HLA-A, -B, -C) и II (HLA-D, -DR, -DP, -DQ) классов, молекулы адгезии (L-селектин, лейкоцитарные факторы адгезии – LFA 1 и LFA 3,

межклеточные молекулы адгезии – ICAM 1), ко-стимуляторные молекулы (CD80, CD86, CD40, CD45), рецепторы к Fc-фрагментам IgE (CD23) и IgG (CD32), C3b/C3d (CD21, CR 1) и C3b/C4b (CD35, CR 2) субкомпонентам комплемента, рецепторы для цитокинов и факторов роста, позволяющие В-лимфоцитам взаимодействовать с другими клетками иммунной системы, в первую очередь, с Т-лимфоцитами и фолликулярными дендритными клетками, а также проводить ко-активационные сигналы с поверхности в ядро клетки [4, 9, 12].

В зависимости от наличия мембранного CD5-антигена В-лимфоциты подразделяются на две субпопуляции клеток: CD5+ (В1-клетки), и CD5- (В2-клетки) [2, 4, 9].

В1-лимфоциты – потенциально аутореактивные клетки, обладающие ограниченным репертуаром и низким сродством своих иммуноглобулиновых рецепторов к антигенам, что позволяет им перекрестно реагировать со многими сходными антигенными детерминантами. В1-лимфоциты происходят из отдельной клетки-предшественницы, которая еще в эмбриональном периоде отселяется из костного мозга в перитонеальную и плевральную полости. У взрослых людей уровень В1-клеток в крови составляет 5–10% от общего количества циркулирующих В-лимфоцитов. В1-лимфоциты являются самовозобновляющимися долгоживущими клетками, продуцирующими низкоаффинные полиреактивные антитела класса IgM, известные как «естественные, или нормальные» антитела. Эти антитела играют важную роль в осуществлении первой линии защиты организма против инкапсулированных бактерий [15]. В1-клетки ответственны также за синтез «естественных» аутоантител, принимающих участие в клиренсе продуктов апоптоза и распада клеток [9]. Таким образом, В1-клетки служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом. Вместе с тем существование CD5+ В1-клеток экспериментально подтверждено только у мышей. Результаты изучения субпопуляции CD5+ В-лимфоцитов у человека и ее патогенетического значения при аутоиммунных РЗ немногочисленны и противоречивы. Рядом авторов показано увеличение количества CD5+-клеток в периферической крови больных СКВ [16] и с синдромом Шёгрена (СШ) [17], однако эти клетки, по-видимому, представляют популяцию предшественников наивных В2-клеток, а не В1-лимфоциты [18]. Кроме того, имеются данные, что у человека CD5 служит маркером активации В-клеток и не может использоваться для идентификации В1-субпопуляции В-лимфоцитов [4].

CD5- В2-клетки характеризуются значительным разнообразием иммуноглобулиновых рецепторов и усилением их сродства к антигенам в процессе иммунного ответа вследствие высокой мутабельности генов, контролирующих строение антигенспецифического (вариабельного) участка молекул иммуноглобулинов [2, 9]. В своем развитии В2-клетки проходят стадии лимфопоэза и иммуногенеза. Лимфопоэз осуществляется в костном мозге и включает последовательную дифференцировку плюрипотентной гематопоэтической стволовой клетки в общую лимфоидную клетку-предшественник → про-В-клетку → пре-В-клетку → незрелую В-клетку → зрелую неиммунную (наивную) В-клетку [19]. Наиболее ранние стадии развития В-лимфоцитов характеризуются экспрессией мембранных молекул CD38 и CD10, внутриклеточных белков RAG (активаторов рекомбинации генов) и TdT (терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы), а также перестройкой генов *D–J* вариабельных доменов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Молекулы CD19 впервые появляются на про-В-клетках, CD20 – на пре-В-клетках. При этом в про-В-клетке завершается перестройка генов *V, D* и *J* тяжелых цепей, опосредуемая RAG, а на стадии пре-В-клетки происходит перестройка генов *V–J* легких цепей иммуноглобулинов с экспрессией на мембране клетки пре-В-клеточного рецептора (BCR), который состоит из тяжелой μ-цепи и суррогатной легкой цепи, включающей белки VpreB и λ5. Временное функционирование пре-BCR необходимо для правильной дифференцировки В-клеток в виде дальнейшей перестройки генов легкой цепи и экспрессии на мембране незрелого В-лим-

фоцита антиген-распознающего BCR, представленного молекулами полноценного IgM [13]. Незрелые аутореактивные В-лимфоциты, несущие рецепторы, способные с высокой аффинностью связывать белки собственных клеток, подвергаются уничтожению (апоптозу) путем делеции клона или «редакции» BCR (центральная толерантность) [2]. Уцелевшие незрелые В-клетки с функциональными BCR покидают костный мозг и мигрируют в селезенку, где вновь происходит их селекция на стадии дифференцировки в транзиторные mIgM+mIgD+CD38highCD10+CD24high В-лимфоциты (периферическая толерантность). В экспериментах с использованием мышиных моделей показано, что транзиторные В-лимфоциты могут дифференцироваться в наивные фолликулярные В-клетки либо в В-клетки маргинальной зоны селезенки (MZ-B-клетки) [4]. MZ-B-клетки, как и B1-лимфоциты, не участвуют в зависимых от Т-клеток реакциях в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов периферических лимфоидных органов и являются основными источниками короткоживущих плазматических клеток. Активация этих субпопуляций В-лимфоцитов приводит к развитию быстрого Т-клеточно-независимого ответа на различные патогены в крови, плевральной и перитонеальной полостях. Конечным результатом продуктивного лимфопоэза являются циркулирующие в крови зрелые наивные CD10-mIgM+mIgD+CD23+CD24lowCD38intermediate В-клетки. Наивные В-клетки характеризуются отсутствием соматических мутаций генов иммуноглобулинов, опосредуемых индуцированной активацией цитидин деаминазой (activation-induced cytidine deaminase – AID) [13, 19–21]. Встретившие антиген наивные В-клетки вступают в Т-клеточно-зависимый иммунный ответ (иммуногенез) в периферических лимфоидных органах, в процессе которого под влиянием цитокинов, а также дополнительных сигналов со стороны фолликулярных дендритных клеток трансформируются в активированные лимфобласты, антиген-специфические плазматические клетки и В-клетки памяти [19]. После антигенной активации в богатой Т-клетками зоне лимфоидной ткани часть наивных В-лимфоцитов там же дифференцируются в короткоживущие плазматические CD38highCD19+CD20-CD27high клетки, синтезирующие низкоаффинный IgM (экстрафолликулярная реакция) [2, 13, 22]. Фокальная экспансия и генерация короткоживущих плазматических клеток индуцирует первичный гуморальный иммунный ответ, регистрирующийся на 6–8-е сутки после введения антигена [22]. Остальные наивные антиген-специфические В-клетки проходят свое дальнейшее развитие в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов, где интенсивно пролиферируют и превращаются в CD27highCD38high mIgD-CD20-плазмобласты; CD138+CD20-CD27high долгоживущие плазматические клетки и CD20+CD27+ В-клетки памяти [13, 23]. Долгоживущие плазматические клетки попадают из лимфатических узлов, селезенки и других вторичных лимфоидных органов в специализированные ниши костного мозга и мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT), в которых могут персистировать в течение длительного времени [9, 22, 24]. Процесс созревания В-клеток в зародышевых центрах включает их клональную экспансию, негативную селекцию в отношении способности BCR взаимодействовать с аутоантигенами, AID-опосредованную соматическую гипермутацию V-генов иммуноглобулинов, переключение класса тяжелых цепей иммуноглобулинов и возрастание аффинности антител [4].

Основными поверхностными маркерами, используемыми для современной классификации периферических В-клеток человека, являются мембранные антигены CD19, IgD, CD38 и CD27 [25]. В настоящее время выделяют пять субпопуляций зрелых тонзиллярных В-клеток (B mature – Bm): наивные В-клетки (Bm1: IgD+CD38-); активированные наивные клетки (Bm2: IgD+CD38low); клетки до поступления в зародышевые центры лимфоидных фолликулов (Bm2: IgD+CD38+++); клетки зародышевых центров лимфоидных фолликулов (Bm3 – центробласты и Bm4 – центроциты: IgD-CD38+++) и клет-

ки памяти (Bm5: IgD-CD38±). Среди Bm5-клеток памяти различают ранние Bm5 (CD38low) и CD38- Bm5-клетки, при этом CD38 экспрессируется, главным образом, активированными клетками памяти [26]. Следует отметить, что к Bm1- и Bm2-клеткам могут относиться клетки памяти, в которых не произошло переключение классов иммуноглобулинов, а к Bm2-субпопуляции – транзиторные клетки. CD27 является универсальным маркером В-клеток памяти, позволяющим отличить их от наивных В-лимфоцитов (CD27-/IgD+). CD27+-клетки памяти подразделяются на IgD+/IgM+ (клетки памяти до переключения) и IgD-/IgG+, IgA+ (клетки памяти после переключения) [26]. Полагают, что MZ-B-клетки селезенки человека также могут экспрессировать CD27 и IgD [25].

Патогенетическое значение В-клеток при аутоиммунных РЗ

Развитие аутоиммунных РЗ характеризуется потерей В-клеточной толерантности, что приводит к выживанию аутореактивных клонов В-клеток и их дифференцировке в аутореактивные плазматические клетки, синтезирующие широкий спектр аутоантител, которые, активируя систему комплемента и лимфоциты (прямо или через образование иммунных комплексов), индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [5, 27].

Об участии В-клеток и аутоантител в патогенезе РА свидетельствуют работы, основанные на модели экспериментального артрита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (отсутствие Т- и В-клеток) – SCID-мышей. В частности, показан перенос аутоиммунного артрита при имплантации SCID-мышам синовиальной ткани больных РА, содержащей В-клетки, персистирующие в составе воспалительных инфильтратов, лимфоидных фолликулов и зародышевых центров [28]. Удаление CD20+ В-клеток под действием РТМ сопровождается снижением активности воспалительного процесса в трансплантате и уменьшением количества CD4+ Т-хелперных (Th) 1-клеток, продуцирующих интерферон γ (ИФ γ), который обладает способностью стимулировать синтез каскада провоспалительных цитокинов [29]. Кроме того, у SCID-мышей отмечено развитие синовиального воспаления и костной деструкции после введения антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), полученных от DBA/1-мышей с коллаген-индуцированным артритом [30]. Также, по данным экспериментальных исследований, В-клетки имеют центральное значение в патогенезе СКВ. В частности, у NZW*BXSB гибридных мышей элиминация В-лимфоцитов препятствует образованию аутоантител, иммунных комплексов и развитию нефрита [31, 32]. В то же время у трансгенных MRL/lpr-мышей с нормальным количеством В-лимфоцитов, но отсутствием способности синтезировать антитела наблюдается тяжелый нефрит, морфологически характеризующийся инфильтрацией ткани почек активированными Т-клетками [33]. Все это вместе взятое указывает на важную роль В-клеток в активации Т-клеточного иммунного ответа при аутоиммунных РЗ.

Нарушение гомеостаза В-клеток при аутоиммунных РЗ

Поликлональная активация В-клеток при РА и СКВ сопровождается нарушением гомеостаза В-лимфоцитов периферической крови [25, 34], в частности, выраженной экспансией CD27+ В-клеток памяти [35, 36]. Полагают, что увеличение количества В-клеток памяти, отражающее потерю периферической толерантности, дефект негативной селекции, усиление активации и дифференцировки наивных В-клеток, а также отсутствие чувствительности к иммуносупрессивным препаратам, значительно повышают риск развития аутоиммунных реакций [4]. Недавно наряду с увеличением числа «переключенных» (switched) CD27+IgD- В-клеток памяти в периферической крови больных СКВ отмечено появление «переключенных» CD27-IgD- В-клеток памяти, отсутствующих у здоровых лиц [4, 34, 37, 38]. В отличие от экспансии CD27+ В-клеток памяти, обнаружение субпопуляции активированных CD27-

IgD- В-клеток памяти, экспрессирующих CD95, как правило, ассоциируется с высокой активностью волчаночного нефрита. Наряду с увеличением количества В-клеток памяти у больных СКВ установлено снижение уровня наивных В-лимфоцитов и повышение процента циркулирующих CD27high плазмобластов [37, 39], среди которых идентифицированы короткоживущие (CD27highHLA-DRhigh) и долгоживущие (CD27highHLA-DRlow) субпопуляции. Показано, что уровень короткоживущих плазмобластов, продуцирующих антитела к нативной ДНК – нДНК (анДНК), положительно коррелирует с активностью СКВ и титрами анДНК, в то время как долгоживущие плазмобласты секретируют антитела к Sm-, Ro-, La-антигенам независимо от активности патологического процесса [4, 40].

Характерной особенностью СКВ и РА является ранний дефект селекции аутореактивных клонов В-клеток, формирующийся на стадии перехода незрелых (CD10+CD27-IgM+) В-клеток в зрелые (CD10-CD27-IgM+) наивные В-лимфоциты [41, 42]. При СКВ обнаружена субпопуляция пре-наивных В-клеток (CD5+CD38+CD10+CD9+) периферической крови, представляющих переходную стадию транзиторных клеток в наивные В-клетки [18]. По сравнению с наивными В-клетками, пре-наивные В-клетки характеризуются наличием дефекта активации в ответ на стимуляцию BCR, сохранением Т-зависимой пролиферации и дифференцировки при взаимодействии CD40/CD40-лиганд и повышенным апоптозом. В отличие от наивных В-клеток, выживание и развитие пре-наивных В-клеток не зависит от BAFF/APRIL. Важной особенностью пре-наивных В-клеток является их способность дифференцироваться в плазматические клетки и функционировать в качестве антиген-презентирующих клеток. Вместе с тем роль пре-наивных В-клеток в патогенезе СКВ остается неясной [4].

Наряду с патогенетическим действием В-клетки могут иметь важное протективное значение при аутоиммунных РЗ. В последние годы возрос интерес к изучению CD25highCD27highCD86highИЛ 10highТФР βhigh регуляторных В-клеток ($B_{рег}$), тормозящих развитие аутоиммунных реакций и воспаления [43]. В экспериментах на мышиных моделях аутоиммунных заболеваний показано, что протективный эффект $B_{рег}$-клеток может быть связан с продукцией ингибиторных противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10, трансформирующего фактора роста β – ТФР β), подавляющих поляризацию иммунного ответа по Th1-типу, и усилением супрессорной активности CD4+CD25+FoxP3+Т-регуляторных клеток ($Т_{рег}$) [44–46]. При этом основными факторами активации $B_{рег}$-клеток служат передача сигнала от CD40 и TLR (toll-like-receptor) 2, 4 , а также стимуляция BCR [43, 46]. По данным S. Amu и соавт. [47], иммунорегуляторные CD25+ В-лимфоциты человека относятся к субпопуляции CD27+ В-клеток памяти и характеризуются высоким уровнем секреции ИЛ 10. Теми же авторами выявлен значительный дефицит CD25+CD27+ В-клеток в периферической крови больных РА и СКВ по сравнению с донорами. Проведенные исследования позволяют предположить, что количественная экспансия и усиление супрессорной функции $B_{рег}$-клеток могут использоваться в качестве нового альтернативного подхода к лечению аутоиммунных РЗ.

Деплеция В-клеток при терапии РТМ

Выбор CD20-антигена в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые, как указывалось выше, в процессе созревания из стволовых клеток в плазматические проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-клеток, включая пре-В-клетки и В-клетки памяти, но не на стволовых, про-В-клетках, плазмобластах и плазматических клетках [48, 49]. Поэтому применение РТМ приводит к истощению зрелых В-клеток,

но не отменяет регенерацию пула В-клеток и синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками [2, 14]. Для оценки эффективности терапии РТМ измеряют количество CD19+ В-клеток в периферической крови, костном мозге и синовиальной ткани методом проточной цитометрии. По данным литературы, РТМ вызывает транзиторную, но почти полную деплецию В-клеток в крови и частичную – в костном мозге [20, 50–54], синовиальной ткани [55–57], селезенке и лимфатических узлах [58–60].

В клинических исследованиях (фаза IIa, DANCER, REFLEX) показано, что РТМ индуцирует быстрое снижение числа периферических В-лимфоцитов у больных РА через 15 дней после инфузии препарата, которое сохраняется в течение 24 нед [48, 49, 61]. При СКВ деплеция В-лимфоцитов периферической крови регистрируется практически у всех больных уже в первые несколько недель после введения РТМ [62], однако, по мнению многих авторов, является менее продолжительной, чем у больных РА или лимфомой, что может быть связано с различной фармакокинетикой препарата при этих заболеваниях [63]. Следует отметить, что у больных СКВ с неполной деплецией В-клеток после курса РТМ часто обнаруживают антихимерные антитела к РТМ в сыворотке крови [64]. В исследовании R.J. Looney и соавт. [65] деплеция В-клеток при использовании различных доз РТМ была получена у 4 из 6 больных СКВ уже после однократной инфузии 100 мг/м^2, а минимальное количество В-лимфоцитов в периферической крови определялось на 1–3-м месяце терапии РТМ. Продолжительность деплеции В-клеток при СКВ после стандартного курса терапии РТМ составляет в среднем 4–6 мес [66, 67], в единичных случаях сообщается о периоде В-клеточной деплеции продолжительностью более года [68].

Резидуальные CD19+ клетки в период их выраженной деплеции представляют собой преимущественно В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27+) и плазматические клетки (CD19+IgD-CD38high) [50]. В начальный период восстановления В-лимфоцитов в кровяном русле преобладают CD27-IgD+ клетки, которые представляют собой смесь зрелых наивных В-клеток (CD19+IgD+CD38+) и незрелых транзиторных В-клеток (CD19+IgD+CD38highCD10+CD24high) [20, 50, 69]. Количество В-клеток памяти восстанавливается более медленно и может сохраняться на низком уровне в течение нескольких лет.

Клиническая эффективность терапии РТМ зависит от степени деплеции В-клеток в периферической крови после первой инфузии препарата, базального уровня В-клеток и динамики восстановления В-клеточных популяций, особенно В-клеток памяти и плазмобластов [70].

В работе M. Vigna-Perez и соавт. [71] у 2 из 22 больных СКВ, получивших РТМ, наблюдалась неполная деплеция В-лимфоцитов периферической крови, сопровождавшаяся отсутствием клинического эффекта терапии. Согласно результатам D. Albert и соавт. [72], количество В-клеток через 15 нед терапии РТМ положительно коррелировало с активностью СКВ по SLEDAI и SLAM. Показано, что окончание периода деплеции В-клеток не обязательно приводит к обострению заболевания. Так, по данным K.P. Ng и соавт. [66], при СКВ период эффективного клинического ответа на терапию РТМ значительно превосходит продолжительность деплеции В-клеток. Однако в другом исследовании авторы указывают на достижение полной ремиссии волчаночного нефрита только на раннем этапе восстановления В-клеток в периферической крови [67]. По данным I. Gunnarsson и соавт. [73], у больных СКВ с самым коротким периодом деплеции В-клеток (2 мес) отмечались наименее благоприятные морфологические показатели при повторной биопсии почки на фоне терапии РТМ (IV и V/IV класс нефрита). Таким образом, в ряде случаев репопуляция В-клеток периферической крови после курса РТМ может предшествовать обострению заболевания.

Анализ периферических В-клеток у 60 больных РА методом высокочувствительной проточной цитометрии выявил более эффективный ответ на РТМ при полной деплеции В-клеток после первого введения препарата [51]. Данный метод позволяет определять минимальное количество В-клеток в кровяном русле ($<0{,}00001 \cdot 10^9$/л), в то время как чувствительность стандартного метода проточной цитометрии в 50 раз ниже ($<0{,}005 \cdot 10^9$/л) [74]. Высокочувствительная проточная цитометрия широко применяется в онкогематологии для характеристики так называемой минимальной остаточной болезни (minimal residual disease) у пациентов со злокачественными формами хронического лимфолейкоза и, в том числе, для прогнозирования эффективности РТМ [75, 76]. По данным S. Dass и соавт. [51], при РА хороший/умеренный эффект по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) через 9 мес после первого курса РТМ наблюдается у 82% больных с полной деплецией и у 43% больных с неполной деплецией В-клеток ($p<0{,}01$), а через 12 мес – соответственно у 59 и 21% больных ($p<0{,}01$). В другом исследовании этой же группы авторов было показано, что у не ответивших на первый курс РТМ эффективность терапии возрастает при назначении второго курса препарата до репопуляции В-клеток [77]. Данные о связи между выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью РТМ получили подтверждение в исследовании EXTRA [78]. Дополнительный короткий курс РТМ (1000 мг однократно) у больных РА с неполной деплецией В-клеток через 4 нед после первого курса терапии приводил к более выраженной деплеции В-клеток, коррелирующей с увеличением клинической эффективности РТМ. При этом нарастания частоты побочных эффектов и снижения IgG ниже нормы не отмечено. Эти результаты свидетельствуют о том, что у ряда пациентов с РА эффективность терапии РТМ может быть повышена путем модификации схемы назначения препарата. Применение высокочувствительной проточной цитометрии, позволяющей выявить полную деплецию В-клеток, создает предпосылки для более строгой оценки показаний в отношении повторных курсов РТМ и сроков их проведения, а следовательно, повышения эффективности терапии.

Данные о связи базального уровня и репопуляции В-клеток с эффективностью терапии РТМ весьма противоречивы, что может быть связано с недостаточной стандартизацией методов идентификации субпопуляций В-клеток.

Так, T. Jonsdottir и соавт. [79] показали, что исходное количество CD19+ лимфоцитов в периферической крови было больше у тех больных СКВ, кто не достигал индекса активности SLEDAI <3 через 6 мес после начала терапии РТМ. Также отмечена корреляция между увеличением числа циркулирующих В-лимфоцитов до терапии РТМ и коротким периодом В-клеточной деплеции [80]. С другой стороны, C. Lindholm и соавт. [81] обнаружили у больных волчаночным нефритом с положительным ответом на РТМ более высокий базальный уровень В-клеток. Исходное количество CD20+ В-клеток в периферической крови больных РА, как правило, не влияет на результаты терапии РТМ [74, 82].

По нашим данным, при РА (n=34) выраженная деплеция В-клеток в периферической крови (снижение уровня CD19+ <0,5%) сохранялась в течение 24 нед после применения РТМ (табл. 1.1). У 29 из 49 больных СКВ уровень В-лимфоцитов в периферической крови до начала терапии РТМ был в пределах нормы (5–15%). Количество В-лимфоцитов <5% обнаружено у 14 больных СКВ, причем у одного из них оно составило всего 0,9%. Деплеция выявлена у 77% больных СКВ сразу после курса РТМ. Значительное снижение количества В-лимфоцитов сохранялось у большинства больных в течение 1 года и было статистически достоверным ($p\leqslant 0{,}006$ – рис. 1.1, с. 323). У 10 пациентов после курса РТМ количество В-лимфоцитов составляло >0,5%, а в целом неполноценная деплеция, определяемая как отсутствие снижения числа CD19+ клеток сразу после курса РТМ и раннее, в течение 3 мес, восстановление уровня В-клеток в периферической крови, отмечалась

Таблица **1.1**

Уровни острофазовых показателей и иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ

Показатель	Неделя	Все ответившие на терапию (n=33)	Хороший эффект (n=15)	Умеренный эффект/ нет эффекта (n=18/1)
DAS 28	0	6,12 (5,52–6,81)	5,92 (5,3–6,78)	6,33 (5,61–7,10)
	8-я	5,1 (4,00–5,5)*	4,1 (3,56–5,1)*	5,5 (4,97–6,23)*
	16-я	3,94 (3,3–4,38)*	3,46 (2,67–3,9)*	4,35 (4,06–4,84)*
	24-я	3,53 (2,61–4,00)*	2,57 (2,28–2,72)*	4,00 (3,7–4,52)*
СОЭ, мм/ч	0	56 (37–62)	56 (37–62)	58 (32–74)
	8-я	42 (30–54)	36 (22–44)	50 (36–70)
	16-я	26 (20–46)*	23 (18–30)*	38 (26–56)*
	24-я	27 (14–35)*	15 (10–24)*	32 (26–64)*
СРБ, мг/л	0	20,7 (14,2–46,2)	20,4 (15,6–46,2)	21,1 (9,2–59,1)
	2-я	19,6 (8,1–40,9)	19,6 (5,4–40,9)	19,2 (8,1–44,0)
	8-я	16,7 (7,0–27,5)*	15,7 (3,4–31,2)	20,2 (9,6–27,5)
	16-я	12,1 (3,5–18,9)*	13,9 (5,4–18,0)*	6,7 (3,5–18,9)*
	24-я	6,9 (3,6–22,2)*	5,1 (2,6–17,2)*	8,5 (6,4–30,4)
IgM РФ, МЕ/мл	0	165,7 (45,8–520,9)	343,3 (37,4–642,5)	119,9 (47,6–363,5)
	2-я	187,6 (49,7–374,3)*	195,5 (16,3–526,6)*	150,5 (62,4–355,6)
	8-я	90,2 (37,5–150,1)*	85,5 (16,0–165,8)*	90,2 (49,4–149,0)*
	16-я	61,2 (14,9–145,4)*	56,1 (14,9–145,4)*	76,15 (25,2–126)*
	24-я	58,7 (11,3–123,2)*	45,2 (9,5–123,2)*	68,6 (11,3–137,4)*
IgA РФ, Ед/мл	0	150,5 (28,5–408,8)	118,7 (9,2–308,3)	218,2 (54,5–500)
	2-я	58,2 (16,7–241,6)*	58,2 (3,5–241,6)	71,2 (16,7–500)*
	8-я	31 (1,7–164,5)*	33,1 (1,3–79,6)*	34,4 (12,2–336,5)*
	16-я	22,6 (3,6–80,6)*	15,8 (0,3–44)*	26,7 (16,1–210,9)*
	24-я	24,9 (0,8–134,7)*	18,1 (0,7–36,8)*	45,5 (2,3–368,7)*
АЦЦП, Ед/мл	0	100 (31,3–100)	100 (37,9–100)	100 (24,7–100)
	2-я	100 (38,5–100)	100 (21,3–100)	100 (55,6–100)
	8-я	100 (32,6–100)	100 (7,5–100)	56,9 (26,7–100)*
	16-я	100 (49,2–100)	100 (100–100)	94,1 (26,1–100)
	24-я	100 (27,2–100)*	100 (27,2–100)	100 (14,6–100)
АМЦВ, Ед/мл	0	572,6 (135,6–1000)	950,9 (139,2–1000)	298,7 (132,0–658,3)
	2-я	812,8 (108,9–1000)	1000 (114,9–1000)	219,7 (105,1–895,9)
	8-я	256,7 (71,2–1000)*	1000 (79,8–1000)	127,8 (62,7–284,7)*
	16-я	356,3 (75,9–962,7)*	757,9 (113,9–1000)	127,5 (58,3–418,5)*
	24-я	216,8 (61,6–852,7)*	606,2 (64,6–988,8)	110,9 (54,9–449)*
CD19, %	0	7,85 (3,47–12,8)	8,19 (5,66–12,8)	7,42 (2,50–12,00)
	4-я	0 (0–0,03)*	0,03 (0–0,07)*	0 (0–0)*
	24-я	0,13 (0,07–0,66)*	0,08 (0,03–0,13)*	0,19 (0,1–0,68)*
IgG, г/л	0	14,8 (10,4–18,3)	14,6 (10,4–16,7)	14,8 (7,3–19,4)
	2-я	14,9 (10,1–16,5)	14,4 (11,3–15,9)	15,3 (9,4–17,8)
	8-я	12,3 (8,0–17,4)	12,35 (7,3–17,4)	12,8 (9,8–19,9)
	16-я	12,2 (8,35–15,2)*	14,1 (10,6–15,4)	10,3 (6,9–13,1)*
	24-я	12,3 (7,1–16,7)	12,8 (10,6–17,9)	11,9 (6,8–18,8)
IgM, г/л	0	2,0 (1,5–2,2)	2,0 (1,4–2,8)	1,8 (1,51–2,1)
	2-я	1,85 (1,7–2,5)	1,95 (1,8–2,65)	1,8 (1,7–2,0)
	8-я	1,8 (1,1–2,0)*	1,8 (1,52–2,0)*	1,52 (1,1–2,0)*
	16-я	1,62 (1,1–2,00)*	1,64 (1,5–2,1)*	1,6 (1,1–2,0)*
	24-я	1,6 (1,1–2,0)*	1,45 (0,8–2,1)*	1,6 (1,1–2,0)*
IgA, г/л	0	2,9 (2,1–4,7)	3,48 (1,9–4,7)	2,9 (2,3–5,0)
	2-я	2,53 (2,25–3,93)	2,66 (1,95–3,98)	2,55 (2,4–4,2)
	8-я	2,35 (1,92–4,34)	2,27 (1,92–3,9)	3,0 (1,92–5,0)
	16-я	2,92 (1,86–4,45)	3,75 (2,25–4,4)	2,85 (1,75–4,8)
	24-я	2,9 (2,0–4,92)	2,82 (2,1–3,6)	3,0 (2,0–5,0)

Примечание. *– $p<0,05$ относительно исходного уровня (0 нед). Значения представлены в виде медианы (25-й–75-й процентили).

у 16 больных. Интересно, что только 7 из них получили неполную дозу РТМ (500; 1000 или 1500 мг). Из 10 больных, не достигших деплеции сразу после курса РТМ, у 4 в последующие несколько месяцев число В-лимфоцитов снизилось до 0–0,3%. До 12 мес средний уровень CD19+ клеток составлял <0,5%. Отсутствие деплеции и раннее восстановление популяции В-лимфоцитов не зависели от первоначального уровня CD19+ клеток. Восстановление количества В-лимфоцитов в периферической крови больных СКВ наблюдалось в среднем через 6 мес (от 3 до 12 мес). Из 33 больных СКВ, завершивших период наблюдения в течение 12 мес, у 16 больных не было получено полной деплеции или наблюдалось раннее восстановление популяции В-клеток. В этой группе на терапию РТМ не ответили 8 (50%) пациентов, в то время как среди 17 больных с длительной и глубокой деплецией эффекта от лечения РТМ не выявлено только у 4 (23%) больных. Таким образом, достижение полной и длительной деплеции у больных СКВ в 2 раза чаще ассоциируется с развитием клинического эффекта РТМ. В то же время у больных с неполноценной деплецией и быстрым восстановлением CD19 наблюдается тенденция к отсутствию эффекта от терапии, однако данная закономерность статистически не достоверна (p=0,08).

Важным индикатором полной В-клеточной деплеции и эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+CD20+ клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии данным препаратом) [21]. В одной из первых работ было показано, что раннее обострение РА после инфузии РТМ ассоциируется с увеличением числа В-клеток памяти (CD27+) [50]. По данным других исследований, у пациентов с недостаточным эффектом РТМ наблюдается увеличение числа «не переключенных» В-клеток памяти (CD19+IgD+CD27+), а у пациентов с хорошим эффектом РТМ, но у которых наблюдается раннее обострение, – базального уровня общей популяции В-клеток памяти (CD19+CD27+) [69]. На 24-й неделе терапии РТМ хороший клинический эффект и низкая активность РА ассоциировались с выраженным уменьшением количества CD19+IgD+ В-лимфоцитов (наивных клеток и «не переключенных» В-клеток памяти) – 0,044% и «переключенных» В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) – 0,17% – по сравнению с соответствующими показателями при высокой активности заболевания (0,45 и 0,67%; p<0,005) [54]. По данным B. Moller и соавт. [83], в период восстановления популяции В-лимфоцитов у больных РА с умеренным эффектом РТМ или его отсутствием число «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) было выше, чем у пациентов с хорошим эффектом терапии. Связи между клинической эффективностью РТМ и динамикой «не переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD+) и наивных В-клеток (CD27-IgD+) не отмечено. Согласно результатам M. Nakou и соавт. [52], РТМ вызывает деплецию CD19+ В-клеток в периферической крови, однако мало влияет на их содержание в костном мозге. При этом как в крови, так и в костном мозге наблюдается снижение числа активированных CD19+HLA-DR+ клеток. Развитие клинического эффекта терапии РТМ по времени совпадало со значительным снижением числа В-клеток памяти (CD19+CD27+). В работе M. Rehnberg и соавт. [53] было показано, что через 3 мес после начала терапии РТМ вызывает уменьшение количества наивных и «не переключенных» (CD27+IgD+) В-клеток памяти, а на 22-й неделе – «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) в крови и костном мозге.

Повышение базального уровня пре-плазматических клеток в периферической крови позволяет прогнозировать неполную деплецию В-клеток и отсутствие эффективного ответа после первого курса РТМ у больных РА [77]. На фоне терапии РТМ уровень плазмобластов/ранних плазматических клеток (CD19+CD20lowCD27+) в периферической крови коррелирует с DAS 28 (r^2=0,64; p=0,0019) [84].

В одной из работ получены данные об отсутствии связи между эффективностью терапии РТМ при РА и базальным уровнем наивных В-клеток (CD19+CD27-) и В-клеток памяти (CD19+CD27+) [51]. Эти результаты отличаются от материалов исследования SMART, по данным которого низкий базальный уровень CD27+ В-клеток памяти является предиктором эффективности терапии РТМ ($p<0,001$) [85].

Серия исследований посвящена изучению влияния РТМ на морфологию синовиальной ткани больных РА. Показано, что полная деплеция различных субпопуляций В-лимфоцитов (особенно CD22+ В-клеток и CD138+ плазматических клеток) в синовиальной ткани ассоциируется с более выраженным эффектом РТМ [51, 55–57]. Наоборот, массивная инфильтрация синовиальной ткани CD20+ В-клетками и плазматическими клетками (CD79a+CD20-) до начала анти-В-клеточной терапии позволяет прогнозировать у больных РА развитие резистентности к применению РТМ [54].

Проводилось также определение В-клеток в биоптатах почек у больных волчаночным нефритом. До терапии РТМ популяция В-клеток была в основном распределена в интерстиции почки. У 3 из 4 больных СКВ получена полная В-клеточная деплеция в ткани почки через 6 мес после лечения РТМ, которая ассоциировалась с хорошим ответом на препарат. В то же время у больного с неполной деплецией В-клеток в почечной ткани также отмечался хороший эффект терапии РТМ [73].

Продукция аутоантител

Ревматоидный артрит. Патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител являются характерными признаками большинства системных РЗ [2, 4, 13, 86–88]. Основными серологическими маркерами аутоиммунных РЗ служат антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидные факторы (РФ), АЦЦП, антифосфолипидные антитела (аФЛ) и АНЦА [89–92]. Положительные результаты определения этих аутоантител входят в число диагностических критериев ряда системных РЗ и могут использоваться при оценке активности, тяжести течения и прогноза этих заболеваний. Кроме того, обнаружение аутоантител представляется важным для ранней диагностики и характеристики клинико-лабораторных субтипов РЗ [93–100]. По данным проспективных исследований, повышение уровня аутоантител может являться предиктором развития аутоиммунных РЗ [88, 101].

Значительное уменьшение концентрации РФ, анДНК, IgG/IgM антител к кардиолипину, антител к C1q, АНЦА в сыворотках больных системными РЗ на фоне анти-В-клеточной терапии связывают со способностью РТМ подавлять образование аутореактивных плазмобластов и короткоживущих плазматических клеток как посредством деплеции предшествующих им В-клеток памяти, так и за счет прямых механизмов, поскольку нельзя исключить, что часть аутоантитело-секретирующих клеток может экспрессировать CD20 [9, 102, 103]. Важную роль в развитии и поддержании аутоиммунных нарушений при РЗ играют резистентные к облучению, иммуносупрессивной терапии и РТМ, непролиферирующие долгоживущие плазматические клетки (HLA-DRlowCD138+CD20-), которые осуществляют персистирующую продукцию аутоантител [104]. Методы анти-В-клеточной терапии, направленные на снижение выживаемости долгоживущих плазматических клеток, основаны на использовании блокаторов BAFF [105].

В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью, в том числе РФ классов IgM, IgA и IgG; антитела к цитруллинсодержащим белкам (антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену, АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину – АМЦВ, антитела

к цитруллинированной α-энолазе); другие антитела (к RA-33/hnRNP-A2, иммуноглобулин-связывающему белку Bip/p68, глюкозо-6-фосфат изомеразе, кальпастатину, коллагену типа II, негистоновым хромосомальным белкам HMG1/2) [106–112]. Основными лабораторными диагностическими маркерами РА служат IgM РФ и АЦЦП. Результаты тестирования IgM РФ и АЦЦП в сыворотках больных включены в новые классификационные критерии диагностики РА ACR/EULAR (2010) (см. главу 2) и в зависимости от уровня позитивности оцениваются от 0 до 3 баллов [113]. Негативные уровни IgM РФ и АЦЦП меньше или равны верхней границе нормы (ВГН; 0 баллов); низкопозитивные ⩽3 ВГН (2 балла), высокопозитивные >3 ВГН (3 балла). Выделение низких и высоких уровней позитивности АЦЦП и РФ имеет существенное значение для прогнозирования риска развития РА у больных с ранним недифференцированным артритом (НДА), скорости прогрессирования деструктивного поражения суставов, системных проявлений РА, ответа на применение ГИБП, выбора метода фармакотерапии, лабораторного мониторинга эффективности лечения РА.

IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА, так как он обнаруживается в сыворотках и при других РЗ, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте [114]. При использовании общепринятой ВГН (15–20 МЕ/мл) диагностическая чувствительность (ДЧ) IgM РФ у больных РА составляет 50–90%, диагностическая специфичность (ДС) – 80–93%, предсказательная ценность положительных результатов теста (ПЦПР) – 24–84%, предсказательная ценность отрицательных результатов теста (ПЦОР) – 75,2–89%, отношение правдоподобия положительных результатов теста (ОППР) – 4,86, отношение правдоподобия отрицательных результатов теста (ОПОР) – 0,38, AUC (площадь под характеристической ROC-кривой – Area Under the Curve) – 0,726–0,782 [98, 115–124]. Применение в качестве ВГН высоких концентраций IgM РФ (⩾40–50 МЕ/мл) сопровождается значительным увеличением его ДС (91–98%) и ОППР (22,7) при РА [121, 122, 125–128]. Определение IgM РФ в высоких титрах является полезным тестом для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА [106, 116, 129].

АЦЦП – более высокоспецифичный и информативный диагностический маркер РА (ДЧ 49–91%; ДС 73–99%; ПЦПР 87,5%; ПЦОР 86,5%; ОППР 12,46–17,3; ОПОР 0,36–0,2; AUC 0,710–0,945) [98, 111, 130, 131], особенно на ранней стадии болезни (ДЧ 39–71%; ДС 93–99%; ПЦПР 78–96%; ПЦОР 66–81%; ОППР 6,04; ОПОР 0,74; AUC 0,710–0,903) по сравнению с IgM РФ [118–120, 122, 123, 132–135]. Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного РА (частота обнаружения АЦЦП у РФ-отрицательных больных РА составляет 34,0–69,3%) [130], дифференциальной диагностики РА с другими РЗ [130], прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов [122, 134, 136–142].

В настоящее время IgM РФ и АЦЦП рассматривают как две различные системы аутоантител, что позволяет выделить два клинико-лабораторных субтипа РА (АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный), различающихся по молекулярным механизмам патогенеза, тяжести течения и подходам к проводимой терапии [112, 123, 143–146]. АЦЦП – более стабильный серологический маркер РА по сравнению с IgM РФ, реже подвергается сероконверсии в течение заболевания и не зависит от возраста, тогда как частота определения IgM РФ у здоровых лиц увеличивается с возрастом, достигая 10–30% [123, 144]. По данным ряда исследователей, повышение концентрации IgM РФ достоверно коррелирует с острофазовыми показателями (скоростью оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивным белком – СРБ) и в большей степени отражает активность воспаления, чем АЦЦП [144]. На доклинической стадии заболевания АЦЦП можно обнаружить в сыворотках па-

циентов за 14 лет до первых симптомов РА, что на 4–5 лет предшествует появлению РФ [147]. Серопозитивность по АЦЦП является важным предиктором развития РА у больных ранним НДА в течение 1–3 лет от начала заболевания (ОР 19,8–37,8) [130, 146, 148–153], сопровождается ускоренной рентгенологической прогрессией деструктивного поражения суставов [146, 154–156] и тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, в частности кардиоваскулярных осложнений [143]. В биоптатах синовиальной ткани у АЦЦП-позитивных больных РА отмечено образование значительного количества воспалительных инфильтратов, очагов лимфонеогенеза и зародышевых центров [146]. Синтез АЦЦП ассоциируется с определенными генетическими маркерами (HLA-DRB1, PTPN22, PAD14, TRAF1-C5, STAT4, OLIG3-AIP3) и факторами внешней среды (курение и др.) [143, 146]. Имеются данные, что АЦЦП-позитивные больные РА характеризуются более эффективным ответом на лечение РТМ и метотрексатом (МТ), в то время как АЦЦП-негативные больные лучше отвечают на применение ингибиторов ФНО α [82, 146].

Определение другой разновидности антител к цитруллинированным белкам (АМЦВ) имеет ДЧ 77%, ДС 89%, ОППР 7,24, ОПОР 0,28, AUC 0,92 и является эффективным тестом для диагностики РА [157, 158]. По данным 10-летнего проспективного исследования, обнаружение АМЦВ тесно связано с развитием тяжелого деструктивного поражения суставов (ОР 7,3) [159].

По нашим данным, при сходной ДЧ определения IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ именно АЦЦП обладает наибольшей ДС (95%) и ОППР (14,0) относительно диагностики РА (табл. 1.2), что свидетельствует о высокой клинической информативности этого показателя. Вместе с тем, судя по площади под ROC-кривой (AUC 0,750–0,800), все три маркера имеют важное диагностическое значение при РА (см. табл. 1.2).

В течение 3–6 мес после курса РТМ у больных РА наблюдается снижение титров IgM РФ в сыворотке крови на 30–70%, при этом через год концентрация данных аутоантител возвращается к исходному уровню [61, 160]. Результаты, касающиеся влияния РТМ на другие изотипы РФ, противоречивы [161, 162]. По данным одних авторов, РТМ индуцирует снижение уровней IgG РФ и IgA РФ, не связанное с уменьшением сывороточной концентрации IgG и IgA [161]. В другой работе на фоне терапии РТМ в сыворотках больных РА отмечено транзиторное снижение титров IgG РФ и IgM РФ, но не IgA РФ [162]. В отличие от IgM РФ, сывороточный уровень АЦЦП под действием РТМ не меняется [160, 163] либо незначительно понижается [56, 161, 164–166].

Четкой связи между клинической эффективностью РТМ и динамикой титров антител не прослеживается. Недавно были получены данные о том, что хороший эффект при применении РТМ коррелирует с уменьшением концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотках больных, в то время как снижение уровня IgM РФ и АЦЦП не зависит от эффективности терапии [166].

В материалах многих клинических исследований убедительно показано, что серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА. Эта тенденция прослеживается у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО α (исследование REFLEX) [61, 167], базисным противовоспалительным препаратам (БПВП; объединенные данные MIRROR, SERENE, DANCER) [49, 168], ингибиторам ФНО α и БПВП (объединенные данные REFLEX и SERENE) [169] и при раннем РА (IMAGE) [170].

В исследованиях REFLEX [61, 167] и IMAGE [170] исходная серопозитивность по IgM РФ и/или АЦЦП ассоциировалась с уменьшением скорости рентгенологического прогрессирования деструкции суставов у больных РА на 52–56-й неделях терапии РТМ.

Таблица **1.2**

Диагностическая характеристика определения IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА

Аутоантитела	IgM РФ	АЦЦП	АМЦВ
Изготовитель	Siemens	Axis-Shield	Orgentec
Метод	Нефелометрия	ИФА	ИФА
Антиген	IgG (Fc)	$ЦЦП_2$	МЦВ
Диапазон измерения	9,0–3000 Ме/мл	0–200 Ед/мл	0–1000 Ед/мл
Граница нормы	15 Ме/мл	5 Ед/мл	20 Ед/мл
Чувствительность, %	65	69	72
Специфичность, %	78	95	80
ОППР	3,0	14,0	3,6
ОПОР	0,4	0,3	0,3
AUC	0,75	0,8	0,8
Число больных РА	748	579	174
Число лиц контрольной группы	169	154	132

Примечание. ИФА – иммуноферментный анализ; ЦЦП – циклический цитруллинированный пептид; МЦВ – модифицированный цитруллинированный виментин.

Эффективный ответ на РТМ (ACR 20) через 24 нед после применения данного ГИБП чаще наблюдался у РФ-позитивных (54%), чем у РФ-негативных больных РА (соответственно 54 и 41%; REFLEX) [61]. Сходные результаты были получены в исследовании DANCER [49].

По данным исследований MIRROR и SERENE, больные РА с положительными результатами определения IgM РФ и/или АЦЦП в сыворотке крови с большей вероятностью достигали хорошего клинического ответа по ACR 20 (ОШ 2,24; $p<0,05$), ACR 50 (ОШ 2,7; $p<0,001$), ACR 70 (ОШ 3,3; $p<0,05$) и EULAR (DAS 28 2,6–3,2; ОШ 2,3; $p<0,05$) на 48-й неделе после назначения РТМ по сравнению с серонегативными пациентами [168].

Анализ материалов британской когорты больных РА (n=139) также свидетельствует о том, что РФ- и/или АЦЦП-позитивные пациенты с высокой активностью воспалительного процесса более эффективно отвечают на терапию РТМ через 6 мес после его введения, чем серонегативные пациенты [171]. В частности, при лечении РТМ хороший эффект по критериям EULAR имели 81% серопозитивных и 22% серонегативных больных ($p<0,001$); низкую активность (DAS <3,2) – 67% серопозитивных и 4% серонегативных больных ($p<0,001$); ремиссию (DAS <2,6) – 15% серопозитивных и никто из серонегативных больных ($p=0,002$).

У 108 больных активным РА из четырех испанских ревматологических центров предикторами хорошего/умеренного эффекта по критериям EULAR на 6-м месяце терапии РТМ являлись высокие титры АЦЦП в сыворотке крови (>300 ЕД/мл; ОШ 3,38; $p=0,045$) и меньшее число неэффективных ингибиторов ФНО α (ОШ 0,275; $p=0,028$) [172].

В многоцентровом итальянском исследовании, которое включало 148 больных РА, серопозитивных хотя бы по одному из тестируемых антител (IgM РФ, IgA РФ и IgG РФ,

АЦЦП и АМЦВ), хороший эффект по критериям EULAR анти-В-клеточной терапии через 6 мес после ее начала регистрировался у пациентов, не получавших глюкокортикоиды (ГК) (ОШ 0,12) и имевших высокий уровень IgG РФ (>52,1 МЕ/мл; ОШ 4,48), низкую концентрацию BAFF (<1011 пг/мл; ОШ 6,27) и количество лимфоцитов <1875 в 1 мкл (ОШ 5,78) в крови до введения РТМ [173].

На основании исследований REFLEX и SERENE было установлено, что клиническая эффективность РТМ (ACR, EULAR, ΔDAS 28) коррелирует не только с исходной серопозитивностью по IgM, IgA, IgG РФ и IgG АЦЦП 3, но и с увеличением базальной концентрации СРБ (>29 мг/л) [169].

Сходные данные получены и при анализе результатов проспективных исследований [174, 175, 177] и материалов национальных регистров [178–183], в том числе CERERRA [180, 181].

Установлено, что эффективность РТМ (ACR⩾50 и умеренный/хороший эффект по критериям EULAR) у больных РА (n=110) в большей степени ассоциируется с серопозитивностью по РФ (ОШ 5,9–7,5; p<0,0001), низкими значениями HAQ (ОШ 0,233; p=0,03) и приемом меньшего числа неэффективных ингибиторов ФНО α (ОШ 0,465; p=0,024) в анамнезе, чем с исходной серопозитивностью по АЦЦП (ОШ 2,6; p=0,049 только по ACR 50) [174]. По данным другого исследования, эффективность РТМ при РА ассоциируется с базальным увеличением концентрации IgA РФ (ОШ 35,7), IgM РФ (ОШ 13,8) и низким уровнем СРБ (ОШ 0,05) [175]. Примечательно, что результаты лечения ингибиторами ФНО α хуже именно у серопозитивных по IgA РФ пациентов [176].

Представляют интерес результаты крупного исследования SMART [177, 182], в которое были включены 208 больных активным РА (DAS 28 составлял 5,8±0,9) с резистентностью/непереносимостью ингибиторов ФНО α (n=194) или противопоказаниями для их назначения. Был исследован базальный уровень широкого спектра биомаркеров, включая РФ, АЦЦП, свободные легкие цепи κ и λ, сывороточный уровень IgG, IgA и IgM, BAFF и их связь с эффективностью терапии (критерии EULAR) через 24 нед после одного курса РТМ. При клиническом анализе полученных данных оказалось, что у 149 (72%) больных имел место умеренный/хороший, а у 44 (21%) – хороший эффект терапии. Отмечена достоверная связь между эффективностью РТМ и активностью РА (p=0,01), серопозитивностью по РФ/АЦЦП (ОШ 3,48; p=0,002) и увеличением концентрации IgG >12,7 г/л (ОШ 2,11; p=0,04). При сочетании нескольких биомаркеров (РФ+, АЦЦП+, IgG >12,7 г/л) эффективный ответ на терапию РТМ наблюдался у 85% больных, а в случае отрицательных результатов определения РФ/АЦЦП и при IgG <12,7 г/л – у 48% больных. Эффект терапии РТМ не был связан с возрастом, длительностью заболевания, полом, HAQ, уровнем СРБ, типом неэффективных ингибиторов ФНО α, базальными уровнями IgM, BAFF и свободных легких цепей иммуноглобулинов.

В рамках регистра RABBIT, в который вошли 661 пациент с РА, через 6 мес после курса РТМ хороший эффект по критериям EULAR отмечался у 16,3%, умеренный – у 44,7%, отсутствие эффекта – у 39% больных [178]. Эффективность терапии РТМ была существенно выше у РФ- и/или АЦЦП-позитивных пациентов, чем у серонегативных по этим антителам, при этом РФ-позитивность служила более значимым прогностическим маркером эффективного ответа на РТМ, чем АЦЦП-позитивность (ОШ 2,0 и 1,3 соответственно; p=0,003).

Особый интерес представляют данные регистра CERERRA (n=2048), в который входят российские пациенты, получающие РТМ (регистр АРБИТР) [180]. Установлена связь между эффективностью РТМ (динамика индекса DAS 28) и серопозитивностью по АЦЦП и/или РФ, которая была особенно выражена через 6 мес после курса РТМ. Наряду с АЦЦП-позитивностью (p=0,02) предикторами эффективности РТМ по критериям

EULAR были меньшее число неэффективных БПВП (p=0,0003) и ингибиторов ФНО α (p=0,001) в анамнезе, низкое исходное значение индекса HAQ (p=0,01). Через 12 мес терапии РТМ хороший эффект препарата ассоциировался с АЦЦП-позитивностью (p=0,002).

По данным многофакторного анализа материалов французского регистра AIR, АЦЦП-позитивность являлась предиктором для назначения повторных курсов РТМ в группе пациентов с рефрактерным РА (n=1057) [183].

Согласно нашим результатам при лечении РТМ больных РА (n=34) (см. табл. 1.1), достоверное снижение показателей СОЭ у ответивших на терапию регистрируется на 16-й, 24-й неделях, СРБ – на 8–24-й неделях, IgM/IgA РФ – на 2–24-й неделях, АМЦВ – на 8–24-й неделях применения РТМ. Концентрация АЦЦП на фоне терапии РТМ существенно не изменялась. У 30,4% больных РА с исходно положительными результатами определения РФ и/или АЦЦП была достигнута ремиссия заболевания (DAS <2,6) на 24-й неделе терапии РТМ, в то время как у серонегативных по данным маркерам пациентов такой тенденции не наблюдалось. РФ- и/или АЦЦП-серопозитивность в целом чаще ассоциировалась с хорошим эффектом РТМ по критериям EULAR через 24 нед после введения препарата, чем негативные уровни исследуемых показателей в сыворотке крови (у 43,5 и 33,3% больных соответственно), однако статистически достоверных различий не получено из-за небольшой численности групп обследованных больных (p>0,05). На фоне терапии РТМ у 20% РФ-позитивных и у 6,9% АЦЦП-позитивных больных РА произошла сероконверсия в РФ- и АЦЦП-негативные показатели.

Системная красная волчанка. Иммунологические лабораторные тесты для диагностики, мониторирования активности и оценки прогноза СКВ включают определение уровня АНА, анДНК, антител к гистонам и нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (ENA: Sm, Ro/La, RNP), фосфолипидам, C1q, а также C3- и C4-компонентов комплемента в сыворотке крови [95, 96, 184].

При СКВ через 6–12 мес после курса лечения РТМ наблюдается уменьшение сывороточной концентрации анДНК преимущественно классов IgG и IgA, продуцируемых В-клеточным аутореактивным клоном VH4.34 [102, 185], а также антител к нуклеосомам [185], IgG/IgM-антител к кардиолипину [186, 187] и C1q [102]. Достоверного снижения уровня антител к Ro/SS-A, La/SS-B, RNP, гистонам и Sm-антигену в сыворотках больных СКВ и ССД на фоне терапии РТМ не выявлено [80, 102, 185]. Имеются сообщения об увеличении концентраций анДНК, антител к нуклеосомам, C1q и ENA, которое в ряде случаев предшествует обострению СКВ при лечении РТМ [66, 81, 102, 185]. При СКВ у большинства больных отмечено увеличение сывороточной концентрации C3 и C4 после приема РТМ. В исследовании EXPLORER показано, что базальная серопозитивность по анДНК при отсутствии антител к RNP, Sm, Ro и La в сыворотках больных СКВ служит предиктором выраженного снижения уровня анДНК и увеличения концентрации C3 при СКВ на фоне лечения РТМ [189]. По данным K.P. Ng и соавт. [66], низкий базальный уровень C3 в сыворотках больных СКВ, получающих РТМ, ассоциируется с быстрым развитием обострения заболевания.

При СКВ (n=56) нами обнаружено достоверное уменьшение сывороточной концентрации антител к нДНК на 1, 3, 6, 12-й неделе (рис. 1.2, с. 323), нуклеосомам на 3, 6, 12-й неделе (рис. 1.3, с. 323) и C1q на 1, 3, 6, 12-й неделе (рис. 1.4, с. 324) применения РТМ. Также выявлена достоверная зависимость между исходно низкопозитивными/негативными уровнями антител к нДНК и нуклеосомам в сыворотках больных СКВ и отсутствием клинического эффекта РТМ. Концентрация антител к гистонам и ENA (Sm, Ro/La, RNP) в сыворотках больных СКВ на фоне терапии РТМ не изменялась. Достоверное повышение уровней C3 и C4 в сыворотке крови наблюдалось уже через месяц после курса РТМ и сохранялось на таком уровне до 12 мес (p<0,004 во всех точках наблюдения; рис. 1.5, 1.6, с. 324) [190].

Иммуноглобулины

Лечение РТМ может приводить к уменьшению концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA и IgE) в сыворотках больных РА, однако в целом их средний уровень остается в пределах нормы.

Поскольку РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки (не экспрессируют CD20), концентрация IgG и IgA, а также уровень протективных антител существенно не меняются [49]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией «не переключенных» В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе «естественных» антител [69]. Снижение уровня IgM и IgE (30–50%) на 24-й неделе после применения РТМ выражено в значительно большей степени, чем IgG и IgA (<10%) [49, 191, 192]. В исследовании REFLEX (n=311) после одного курса РТМ низкая концентрация IgM отмечена у 6% пациентов, а IgG и IgA – только у 1% [61]. По данным E. Keystone и соавт. [193], снижение IgM наблюдается у 10% больных после первого курса РТМ, у 19% после второго курса, у 24% после третьего курса, а IgG и IgA – только у 2–4% пациентов. В группе из 37 больных РА, получивших по 5 циклов анти-В-клеточной терапии в течение 3 лет и более, низкие уровни IgM, IgG и IgA были выявлены соответственно в 32; 19 и 3% случаев [191]. Другими авторами уменьшение сывороточной концентрации IgG (<7,0 г/л), IgM (<0,4 г/л) и IgA (<0,7 г/л) после первого курса РТМ обнаружено у 10,2; 8,02 и 4,37% больных (n=137), а после 5 курсов и более – у 22,2; 38,8 и 16,6% больных РА (n=18) [194]. Наиболее выраженное снижение уровня IgG отмечено после первого курса РТМ, IgM – после третьего курса анти-В-клеточной терапии. Медиана снижения концентрации IgG, IgM и IgA за каждый цикл лечения РТМ у больных с низкими базальными значениями иммуноглобулинов не отличалась от таковой при нормальном исходном уровне исследуемых показателей. На фоне терапии РТМ концентрация IgG редко падала ниже 5,0 г/л, а IgM – 0,2 г/л. Частота тяжелых инфекций, составлявшая 4,7 на 100 пациенто-лет у больных с нормальными уровнями IgM и IgG, 5,6 на 100 пациенто-лет у больных с низким уровнем IgM и 4,8 на 100 пациенто-лет у больных с низким уровнем IgG, не возрастала на фоне уменьшения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови [193]. Вместе с тем данные клинических исследований и регистров свидетельствуют о том, что низкая концентрация IgG (меньше нижней границы нормы) до или в течение ⩾4 мес после применения РТМ ассоциируется с высоким риском развития тяжелых инфекций [192, 195].

Нами обнаружено достоверное снижение медианы сывороточной концентрации IgG (на 8, 16, 24-й неделях при РА и на 4, 12, 24-й неделях при СКВ) и IgM (на 8-й, 16-й неделях при РА и 4, 12, 24, 48-й неделях при СКВ), находившееся в пределах нормальных значений данных показателей в течение всего срока наблюдения (рис. 1.7, 1.8, с. 325; см. табл. 1.1).

Активация Т-клеток

Наряду с продукцией аутоантител В-клетки играют важную роль в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Выполняя функцию антиген-презентирующих клеток, В-лимфоциты обладают способностью посредством BCR интернализировать, эффективно процессировать и представлять на своей поверхности аутоантигены в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса, распознающиеся Т-клеточным рецептором (TCR), а также экспрессировать ко-стимуляторные молекулы (CD80/86 и др.), что обеспечивает оптимальные условия для активации, пролиферации и выживаемости аутореактивных CD4+ Т-клеток и увеличения секреции ими провоспалительных цитокинов [1, 2, 4]. При этом ключевой путь ко-стимуляции CD28–CD80/86, обеспечивающей передачу регуляторного сигнала, усиливающего активацию Т-клеток,

заключается в связывании рецептора CD28, конститутивно экспрессирующегося на мембране наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, с ко-стимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных В-клетках [196, 197].

Важной особенностью активации CD4+ Т-клеток при РА является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 12, ИФ γ, ФНО α, ИЛ 1β, ИЛ 7, ИЛ 17, ИЛ 18) над противовоспалительными Th2-цитокинами (ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 13) [198, 199]. Th1-цитокины инициируют каскад иммунопатологических реакций, приводящих к воспалению и костной деструкции. Показано, что активированные антигеном наивные CD4+ Th-клетки под влиянием ИЛ 12, секретируемого антиген-презентирующими клетками, дифференцируются в Th1-клетки, характеризующиеся экспрессией транскрипционного фактора T-bet и продукцией ИФ γ [200, 201]. ИЛ 12 и ИФ γ оказывают стимулирующее действие на синтез цитокинов ИЛ 1β, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 10, ИЛ 15, ИЛ 18 и ФНО α моноцитами, макрофагами и синовиальными фибробластами [202], реализуемое за счет связывания с сигнальными рецепторами клеток и высвобождения растворимых клеточных медиаторов воспаления CD69, CD11, ИФ γ и ИЛ 17 [203, 204]. Взаимодействие CD40 лиганда (CD154), экспрессирующегося на активированных CD4+ Т-лимфоцитах, с CD40 рецептором В-лимфоцитов вызывает Т-зависимую пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, ускорение переключения синтеза основных классов иммуноглобулинов, образование аутоантител, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 10) и усиление экспрессии ко-стимуляторных молекул B7-1 (CD80) на поверхности В-клеток [196, 203, 205]. Наряду с участием системы CD40/CD40 лиганд определенную роль в активации В-клеток может играть ИЛ 4, продуцируемый Th2-клетками [200].

Недавно показано, что В-клеточная деплеция на фоне терапии РТМ приводит к количественным изменениям различных субпопуляций Т-клеток, подавлению экспрессии маркеров активации/ко-стимуляции Т-лимфоцитов, индукции Т-клеток с регуляторными свойствами [206, 207]. В периферической крови больных РА (n=17) абсолютное число CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов через год после курса РТМ достоверно не изменялось, вместе с тем отмечалось увеличение относительного количества CD3+ и CD4+ клеток [208]. В одной из работ репопуляция В-клеток у 10 из 11 больных СКВ со снижением уровня Т-лимфоцитов и CD4+ Т-клеток до начала терапии РТМ сопровождалась умеренным увеличением общего количества Т-клеток без существенных изменений со стороны CD4+ Т-клеток [80]. В работе P.P. Sfikakis и соавт. [209] деплеция В-клеток после курса РТМ ассоциировалась с уменьшением числа естественных клеток-киллеров и увеличением общего количества Т-клеток (>35%) за счет CD4+ и CD8+ субпопуляций. Интересно, что наряду с 4-кратным снижением уровня CD4+ Т-клеток, экспрессирующих CD40L, выявлено увеличение количества CD4+CD25+ Т-лимфоцитов, составлявшее 20–30%. Уменьшение количества CD3+ и CD4+ клеток в ткани биоптата почки обнаружено у 3 из 5 больных после терапии РТМ. Достоверных различий в количестве CD8+ клеток до и после лечения не обнаружено [73].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение Th17-клеток при РА. Показано, что данные клетки имеют ведущее значение в развитии коллаген-индуцированного артрита и других экспериментальных аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных [210]. Th17-лимфоциты дифференцируются из наивных CD4+Th-клеток под действием ТФР β1, ИЛ 6, ИЛ 1β и ИЛ 23; экспрессируют специфический транскрипционный фактор ROR γt (retinoid-related orphan receptor γt) и отличаются селективной продукцией ИЛ 17 (ИЛ 17A и ИЛ 17F), ИЛ 21 и ИЛ 22 [210–212]. ИЛ 17 индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ФНО α, ИЛ 6, ИЛ 1β, гранулоцитарно-макрофагаль-

ного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и хемокина CCL20; оказывает синергическое действие на продукцию медиаторов воспаления совместно с ФНО α и ИЛ 1β; напрямую стимулирует стромальные клетки, макрофаги, остеобласты и хондроциты, вызывая разрушение хрящевой и костной ткани [216, 217]. Недавно установлено, что у больных РА (n=12) клинический эффект РТМ ассоциируется с локальным подавлением Th17-типа иммунного ответа в синовиальной ткани, включая уменьшение экспрессии ROR γt, ИЛ 22 и продукции ИЛ 17А CD4+ Th-клетками [207].

Ключевым звеном в нарушении периферической толерантности к собственным аутоантигенам и индукции хронического аутоиммунного воспаления при СКВ и РА служит снижение количества и супрессорной активности CD4+CD25highFoxp3 Т-регуляторных (T_{per}) клеток периферической крови, осуществляющих негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов [218]. Различают естественные T_{per}, развивающиеся в тимусе, и адаптивные или индуцибельные T_{per}, которые образуются *in vitro* из CD4+CD25- наивных Т-клеток в присутствии ИЛ 2 и ТФР β1 [200]. Супрессорная активность T_{per}-клеток зависит от экспрессии транскрипционного фактора Foxp3 (forkhead box protein 3), связанного с Х-хромосомой, что подтверждается развитием тяжелых аутоиммунных синдромов у людей и мышей с генетическим дефектом Foxp3 [219–221]. В связи с этим в последние годы разрабатываются новые подходы к адаптивной иммунотерапии РЗ путем инфузии аутологичных CD4+CD25highFoxp3 T_{per}-клеток. M. Vigna-Perez и соавт. [71] выявили значительное увеличение количества T_{per}-клеток в периферической крови больных СКВ на 30-й и 90-й день после терапии РТМ, сопровождавшееся усилением их супрессорной функции, однако корреляции между повышением супрессорной активности T_{per}-клеток и клиническими параметрами заболевания не было обнаружено. P.P. Sfikakis и соавт. [209] показали увеличение количества FoxP3+ T_{per}-клеток у всех больных СКВ при достижении деплеции В-лимфоцитов. Во время клинической ремиссии увеличение количества T_{per} персистировало, а при наступлении обострения уровень T_{per}-клеток вновь снижался. При РА анти-В-клеточная терапия РТМ не приводила к повышению уровня CD4+CD25highFoxp3 T_{per} [50, 207, 208].

В нашем исследовании у больных СКВ (n=49), получивших РТМ, обнаружено повышение процентного содержания циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3+; рис. 1.9, с. 325) преимущественно за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+; рис. 1.10, с. 326), в то время как количество Т-хелперов (CD4+; рис. 1.11, с. 326) оставалось стабильным. Относительное количество CD4+CD25+ Т-клеток после терапии РТМ в общей группе больных СКВ существенно не изменялось (рис. 1.12, с. 326). Обнаружена взаимосвязь между исходным уровнем CD4+CD25+ Т-лимфоцитов и ответом на терапию РТМ. У больных СКВ с хорошим эффектом РТМ первоначальное количество CD4+CD25+Т-лимфоцитов было достоверно ниже, чем у больных с отсутствием ответа на препарат. При этом у большинства больных с неэффективностью РТМ выявлено снижение количества T_{per} в ходе анти-В-клеточной терапии (табл. 1.3, рис. 1.13, с. 327). Повышение количества и функциональной активности T_{per} связывают с уменьшением числа антиген-презентирующих клеток на фоне терапии РТМ, что ведет к снижению количества активированных Т-клеток, которые экспрессируют лиганд глюкокортикоид-индуцированного рецептора ФНО (GITRL) [222]. Поскольку GITRL подавляет супрессорные функции клеток, снижение числа экспрессирующих его лимфоцитов способствует увеличению количества и улучшению функций T_{per}-клеток [222, 223]. Вызывая деплецию В-клеток, РТМ может также блокировать синтез антилимфоцитарных антител к CD4+ T_{per}-клеткам [224]. Кроме того, полагают, что после терапии РТМ увеличивается чувствительность эффекторных клеток к супрессивному сигналу T_{per}-лимфоцитов [225, 226].

Важной функцией В-клеток является участие в ко-стимуляторных реакциях. Взаимодействие ко-стимуляторных молекул CD28–CD80/CD86 и CD40–CD40L является необходимым условием для активации аутореактивных Т-клеток и поликлональной активации В-лимфоцитов. Экспрессия ко-стимуляторных молекул увеличена при обострении СКВ и коррелирует с активностью заболевания [227, 228]. В исследовании P.P. Sfikakis и соавт. [67] обнаружено снижение количества CD40L+ Т-клеток после терапии РТМ. При достижении частичной ремиссии у больных СКВ уменьшалось количество клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD69) и поздней (HLA-DR) Т-клеточной активации. Исчезновение экспрессии CD40L отмечалось только у больных с хорошим эффектом терапии и предшествовало ремиссии заболевания. Исследование M. Tokunaga и соавт. [229] посвящено изменению CD40 и CD80 – ко-стимуляторных молекул В-лимфоцитов на фоне терапии РТМ. Установлено, что применение РТМ приводит к снижению экспрессии ко-стимуляторных молекул при достижении деплеции, а при восстановлении В-клеточной популяции экспрессия этих молекул остается ниже первоначальных значений.

Наряду со своим основным действием – удалением В-лимфоцитов – РТМ вызывает у больных РА деплецию популяции CD20+ Т-клеток, способных продуцировать целый ряд иммунорегуляторных (ТФР β, ИФ γ, ИЛ 2, ИЛ 4) и провоспалительных цитокинов (ИЛ 1β, ИЛ 10, ФНО α, ИЛ 17) и хемокинов (макрофагального хемоаттрактантного белка – MCP 1, ИЛ 8) [230].

Методом проточной цитометрии в CD4+ Th-клетках периферической крови больных РА после курса РТМ выявлено резкое снижение синтеза цитокинов, отвечающих за Th1-, Th2- и Th17-типы иммунного ответа [231]. Также у больных РА (n=27) на фоне терапии РТМ обнаружено уменьшение плотности хемокинового рецептора CCR5 на поверхности Т4-клеток и повышение его внутриклеточного уровня, что коррелирует со снижением DAS 28 [232].

Продукция цитокинов

В настоящее время установлено, что активированные В-клетки синтезируют широкий спектр цитокинов и хемокинов, включая ИЛ 1, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 7, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ГМ-КСФ, ИЛ 10, ИЛ 12, ФНО α, лимфотоксин (LT) α, ТФР β, костный морфогенный белок 6/7, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF A), макрофагальный белок воспаления (MIP 1α, MIP 1β), ИЛ 16 и CXCL 13 [233, 234]. Цитокины, продуцируемые эффекторными В-лимфоцитами, обла-

Таблица **1.3**

Различия показателей Т-клеточного иммунитета в зависимости от ответа на терапию РТМ

Показатель	Терапия эффективна	Терапия неэффективна
CD4+ Т-хелперы исходно, %	34,2±11,4 или 32,21 (25,3–43,5)	39±9,67 или 39,7 (33,7–46,9)
	p=0,23	
Снижение CD4+ Т-хелперов через 1 мес	6 из 22	7 из 14
	p=0,17	
CD4+CD25+ исходно, %	9,2 (6,8–12,5)	14,7 (13–18,1)
	p=0,007	
Снижение CD4+CD25+ через 1 мес	У 4 из 18	У 8 из 12
	p=0,02	

дают способностью регулировать пролиферацию и дифференцировку Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов [235]. Среди провоспалительных цитокинов, которые секретируются В-лимфоцитами, центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНО α, ИЛ 6 и ИЛ 1β (табл. 1.4) [202, 236].

Основными патогенетическими эффектами ФНО α при РА являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов – лиганда остеопротегерина (RANKL), отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландинов [237, 238].

Физиологическое и патологическое значение ИЛ 6 определяется уникальным механизмом передачи внутриклеточного сигнала, который опосредуется двумя путями: связывание с мембранным (м) рецептором (Р) ИЛ 6 (мИЛ 6Р) и транс-сигнализация (trans-signalling). Особое значение транс-сигнализация может иметь при патологии суставов, поскольку многие синовиальные клетки лишены мИЛ 6Р [239]. Фундаментальную роль ИЛ 6 в патогенезе РА связывают с влиянием данного цитокина на субпопуляцию Т-хелперных лимфоцитов – Th17 [240]. Наряду с этим ИЛ 6 подавляет образование $T_{рег}$-клеток, стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (РФ, антитела к цитруллинированым белкам) и иммуноглобулины, а также усиливает продукцию CD4+ Т-лимфоцитами ИЛ 2, повышающего активацию В-клеток [241]. Повышение уровня ИЛ 6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, титрами РФ, лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани, тяжестью деструктивного поражения суставов и дисфункцией эндотелия [242, 243].

Одним из важнейших медиаторов воспаления при РА является ИЛ 1β. У больных РА отмечается значительное увеличение продукции ИЛ 1β в синовиальной ткани, коррелирующее с активностью заболевания [244, 245]. ИЛ 1β стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоангиогенеза, активирует макрофаги. ИЛ 1β способен индуцировать синтез многих других цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и фер-

Таблица **1.4**

Участие ФНО α, ИЛ 6 и ИЛ 1 в патогенезе РА

Цитокины	**ФНО α**	**ИЛ 6**	**ИЛ 1**
Воспаление			
Повышение уровня в периферической крови и синовиальной жидкости	+	+	+
Активация эндотелия	+	+	+
Миграция нейтрофилов	+	+	+
Секреция протеаз и матриксных металлопротеаз	+	+	+
Костная деструкция			
Активация остеокластов	+	+	+
Ингибирование функций остеобластов	+	+	+
Аутоиммунные нарушения			
Стимуляция В-клеток	–	+	?
Презентация Th17	–	+	+
Системные проявления			
Продукция острофазовых белков	+	+	+
Анемия	+	+	+
Поражение ЦНС	+	+	+

ментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Участие ИЛ 1β в патогенезе РА подтверждено его способностью усиливать тяжесть коллаген-индуцированного артрита и при введении интраартикулярно вызывать артритоподобные изменения [246].

LT α и ФНО α, синтезируемые В-клетками, необходимы для созревания фолликулярных дендритных клеток и образования зародышевых центров [247, 248]. Недавно показано, что образование эктопических и третичных лимфоидных структур, индуцированное LT α, может приводить к развитию локальных аутоиммунных нарушений при РА и СКВ [28, 249].

Также получены данные, согласно которым В-клеточные цитокины вызывают активацию естественных клеток-киллеров (ИЛ 12, ИФ γ, ИФ α, ИЛ 2) [250] и стимулируют рекрутирование воспалительных клеток (ИЛ 8, Г-КСФ, ГМ-КСФ) [251].

Наряду с этим, как указывалось выше, доказано существование субпопуляции B_{per}-клеток (В10-клеток), продуцирующей иммунорегуляторный противовоспалительный цитокин ИЛ 10, который играет важную роль в поддержании баланса Th1/Th2-типов иммунного ответа и подавлении аутоиммунных реакций и воспаления [252].

Для изучения патогенеза РА наиболее информативным является исследование цитокинового профиля синовиальной ткани, однако в клинической практике получить ее образцы возможно, в основном, на поздних стадиях заболевания. В связи с этим для оценки изменений, происходящих на ранних стадиях РА, а также в диагностических и прогностических целях измерение уровня цитокинов производится в синовиальной жидкости и периферической крови [253].

Данные, касающиеся влияния РТМ на уровень цитокинов при аутоиммунных РЗ, немногочисленны. S. Fabre и соавт. [254], используя технологию протеомных биочипов при изучении панели из 12 цитокинов: ИЛ 6, ФНО α, ИЛ 1α, ИЛ 1β, ИЛ 2, ИЛ 8, ИФ γ, ИЛ 4, ИЛ 10, MCP 1, эпидермального фактора роста (EGF), VEGF – у 46 больных РА на фоне терапии РТМ, показали, что на 90-й день после введения препарата концентрация MCP 1 и EGF в сыворотках ответивших на лечение (n=29) значительно превышает таковую у больных с отсутствием эффекта терапии (n=17). Анализ кинетики цитокинового профиля при лечении РТМ с 0-го по 90-й день выявил достоверное снижение сывороточных уровней СРБ и ИЛ 6 в группе ответивших, а ИЛ 8 и EGF – в группе больных РА, не отвечающих на проводимую терапию. Однако авторам не удалось идентифицировать базальный цитокиновый профиль, который мог бы служить предиктором эффективности терапии РТМ. M. Blom и соавт. [255] с помощью мультиплексной суспензионной технологии обнаружили в сыворотках больных (n=16) снижение концентрации ИЛ 4, ИЛ 15, гранулоцитарно-макрофагального фактора роста, ИФ γ, ФНО α, ИЛ 1β, ИЛ 17, ИЛ 12, ИЛ 13 и ИЛ 7 в первые 6 мес лечения РТМ, а изменение уровней ИЛ 6, ИЛ 10 и MIP 1β – уже через 6 ч после назначения данного препарата. Авторы рассматривают снижение концентрации ИЛ 6 через 6 ч и кратковременное повышение уровня MIP 1 через 2 ч после первой инфузии препарата в качестве возможных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ. Представляют интерес данные R.M. Thurling и соавт. [256], которые обнаружили достоверную связь между снижением концентрации ИЛ 22, ИЛ 23 и CCL 19 через 4 нед после курса РТМ (в это время динамики клинических проявлений еще не наблюдалось) и клиническим эффектом через 24 нед. Наряду с этими биомаркерами через 4 нед после курса РТМ отмечено достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ 6, ИЛ 15, ИФ γ, ФНО α, CXCL 3, CCL 12, в первую очередь у пациентов, ответивших на терапию. В исследовании S. Rosengren и соавт. [257] показано, что повышение базального уровня CXCL 13 в сыворотках больных РА (n=20) служит предиктором ускоренной репопуляции В-клеток периферической крови через 6 мес после применения РТМ и биомаркером си-

новита, коррелируя с увеличением экспрессии CXCL13, ИЛ 1β, ИЛ 8, MMP 1 и MMP 3 в синовиальной ткани.

Нами обследовано 34 больных с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) диагнозом РА. Терапевтический эффект РТМ оценивался согласно критериям EULAR. В зависимости от ответа на 8, 24 и 40-й неделе терапии РТМ больные РА были разделены на две группы: I группа – с хорошим и умеренным эффектом, II группа – с отсутствием эффекта. Концентрациию цитокинов определяли с использованием технологии X-MAP на анализаторе Bio-Plex-200 (Bio-Rad, США). У всех пациентов через 8 нед применения РТМ произошло значительное (⩾30%) снижение уровней: ИЛ 6, ИЛ 9, ГМ КСФ; на 24-й неделе: ИЛ 1β, антагониста рецептора ИЛ 1 (ИЛ 1ra), ИЛ 2, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 7, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ИЛ 15, ИЛ 17, фактора роста фибробластов (FGF), ИФ γ, белка воспаления (IP) 10, MCP 1, ФНО α; на 40-й неделе отмечено падение концентрации только ИЛ 9 ($p<0,05$; табл. 1.5). В группе с хорошим/умеренным эффектом РТМ на 8-й неделе снижалась концентрация: ИЛ 1β, ИЛ 1ra, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 9, ИЛ 13, ГМ-КСФ, ИФ γ, MCP 1; на 24-й: ИЛ 1β, ИЛ 1ra, ИЛ 2, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 9, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ИЛ 15, FGF, ГМ-КСФ, ИФ β, ФНО α, на 40-й: ИЛ 9 ($p<0,05$; табл. 1.6). В отличие от ответивших на лечение в группе с отсутствием клинического эффекта РТМ через 8 нед после назначения препарата выявлено существенное (⩾30%) увеличение концентрации ИЛ 8, а через 40 нед – уменьшение концентрации ИЛ 2 и повышение уровня MIP 1β ($p<0,05$; табл. 1.7). Хороший/умеренный эффект РТМ на 8-й неделе ассоциировался с исходным повышением более чем в 3 раза (по сравнению с не ответившими) сывороточных концентраций ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 7, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ИЛ 15, ИЛ 17, ИФ γ и VEGF; на 40-й неделе – уровня ИЛ 8 ($p<0,05$; табл. 1.8).

Факторы активации В-клеток

В последние годы значительно возрос интерес к изучению Т-клеточно-независимых механизмов активации В-клеток [1, 4].

BAFF/BLyS и APRIL

Важными факторами, контролирующими рост, выживание и дифференцировку аутореактивных В-клеток, являются два цитокина, относящихся к семейству ФНО α: BAFF (B-cell activation factor – В-клеточный активационный фактор), называемый также BLyS (B-lymphocyte stimulator – В-лимфоцитарный стимулятор), и APRIL (a proliferation-inducing ligand – индуцирующий пролиферацию лиганд) [258]. Рецепторами для них служат BCMA (B-cell maturation antigen – В-клеточный антиген созревания), TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor – трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) и BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), экспрессирующиеся на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток (BAFF-R) [259]. BAFF и APRIL продуцируются стромальными клетками лимфоидных органов, миелоидными клетками (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками) и остеокластами [260, 261]. Способностью секретировать BAFF обладают В-клетки тонзиллярных зародышевых центров и неходжкинских лимфом, а также В-лимфоциты, инфицированные вирусом Эпштейна–Барр и активированные *in vitro* антииммуноглобулиновой сывороткой или CD40 лигандом [260].

В экспериментальных исследованиях у BAFF-трансгенных мышей отмечено развитие системных аутоиммунных заболеваний, подобных СКВ, РА, БШ, и нарастание частоты В-клеточных лимфом [261–263]. Для мышей с дефицитом BAFF характерно отсутствие зрелых В-клеток [258]. При дефиците APRIL у мышей сохраняется нормальный уровень периферических В-клеток, но увеличивается количество Т-клеток (эффектор-

Таблица **1.5**

Динамика уровня цитокинов в сыворотках больных РА на фоне терапии РТМ

Цитокин	Недели n=34			
	0	8-я	24-я	40-я
ИЛ 1ra	1456,20 (210,5–12 017,17)	1461,01 (224,36–5824,15)*	676,02 (150,17–2200,46)* •	919,66 (298,79–4629,11)
ИЛ 2	101,23 (20,65–415,7)	105,48 (25,21–195,53)*	38,15 (15,88–144,22)* •	52,38 (22,00–262,03)
ИЛ 4	17,70 (3,5–45,98)	21,28 (3,83–33,06)	13,19 (2,39–26,47)*	5,72 (3,51–20,97)
ИЛ 5	0,81 (0,01–4,11)	0,42 (0,01–2,25)	0,38 (0,01–1,035)* •	0,98 (0,31–3,58)
ИЛ 6	217,34 (82,37–553,41)	117,53 (44,15–240,45)*	64,26 (15,89–145,7)* •	83,00 (26,42–284,62)
ИЛ 7	32,50 (5,32–118,72)	35,37 (2,13–78,35)	7,67 (1,99–45,48)* •	7,36 (4,53–23,25)
ИЛ 9	384,92 (131,48–1110,89)	246,72 (95,88–524,46)* •	173,11 (52,94–434,45)*	186,95 (46,66–461,26)* •
ИЛ 10	81,30 (36,87–243,6)	104,53 (23,5–172,31)	50,98 (23,98–107,89)* •	40,75 (22,14–136,82)
ИЛ 12	15,97 (3,18–107,28)	15,23 (2,43–79,84)	8,07 (1,33–44,16)* •	7,42 (2,00–23,66)
ИЛ 13	93,52 (19,86–249,39)	78,78 (14,47–189,98)	41,12 (11,36–138,18) •	24,05 (13,20–95,38)
ИЛ 15	25,73 (9,8–108,5)	19,32 (7,16–101,74)*	10,07 (3,92–44,54)* •	21,95 (4,45–111,01)
ИЛ 17	47,82 (12,6–155,44)	53,38 (16,08–116,05)	33,53 (10,38–106,43)* •	17,63 (10,38–72,88)
FGF	41,18 (9,91–71,56)	38,31 (11,55–64,41)	22,84 (11,81–51,28)* •	28,36 (13,87–40,53)
ГМ-КСФ	417,71 (101,97–20 038,91)	274,20 (144,19–1306,14)* •	236,34 (87,60–535,01)*	311,14 (177,98–922,29)
ИФ γ	4461,59 (749,26–7847,71)	3162,92 (856,86–7358,89)*	1376,28 (498,19–4665,86)* •	1699,56 (464,04–3433,32)
IP 10	7013,12 (3494,97–13 748,41)	5850,55 (2343,21–9845,67)*	4800,42 (2313,70–9387,53)* •	3288,95 (2494,43–7854,71)
MCP 1	149,52 (46,61–514,44)	164,81 (45,67–252,24)*	90,81 (40,39–221,24)* •	121,62 (40,61–223,09)
MIP 1a	37,07 (23,27–88,11)	28,56 (18,02–56,38)*	28,02 (18,11–41,83)*	23,29 (16,59–54,51)
ФНО α	78,25 (0,01–658,26)	115,61 (0,01–619,95)	48,99 (0,01–354,43)* •	100,74 (0,01–198,71)

Примечание. Здесь и в табл. 1.6–1.8: концентрация цитокинов представлена в пг/мл, медиана (интерквартильный размах); * – $p<0,05$ относительно базального уровня; • – снижение уровня на 30% и более относительно базального.

ных/памяти). Мыши с гиперэкспрессией APRIL имеют повышенный уровень В-клеток и IgM в крови [264]. Показано увеличение концентрации BAFF в сыворотках крови при СКВ, РА, БШ и в синовиальной жидкости при РА [263, 265–272], которое в ряде случаев коррелирует с уровнем циркулирующих аутоантител [268, 270]. Полагают, что гиперпродукция BAFF может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток [260]. Данные об уровне APRIL в сыворотках больных СКВ противоречивы, в частности, T. Vallerskog и соавт. [260] и W. Stohl и соавт. [273] выявили нормальную концентрацию этого биомаркера, а T. Koyama и соавт. [274] – повышенную. При РА большинство исследователей указывают на высокий уровень APRIL в сыворотке крови и синовиальной жидкости [260, 269, 271]. По данным T.M. Seyler и соавт. [275], наиболее выраженная экспрессия мРНК APRIL в синовиальной ткани наблюдается при ревматоидном синовите с образованием зародышевых центров.

Таблица **1.6**

Динамика уровня цитокинов в периферической крови при наличии клинического ответа на введение РТМ

Цитокин	Неделя 0	8-я	0	24-я	0	40-я
	n=18		n=30		n=11	
ИЛ 1β	2,08 (0,01–42,10)	0,33 (0,01–4,21)* •	0,18 (0,01–7,05)	0,01 (0,01–1,30)* •	0,03 (0,01–4,90)	0,11 (0,01–0,73)
ИЛ 1ra	2557,235 (961,86–25 280,58)	1861,22 (877,63–6622,38)* •	1677,36 (326,34–17 879,40)	754,00 (134,72–2561,30)* •	1750,86 (231,30–2560,56)	1258,89 (261,28–3707,18)
ИЛ 2	233,32 (59,12–432,70)	131,63 (36,20–195,53)* •	110,77 (33,01–432,70)	46,90 (14,72–148,00)* •	65,32 (15,94–314,81)	55,66 (24,88–247,85)
ИЛ 4	32,41 (11,37–62,95)	21,88 (6,65–35,11) • *	19,97 (3,61–47,82)	16,30 (2,52–28,01)*	11,37 (2,80–32,54)	5,87 (4,43–25,5)
ИЛ 5	1,88 (0,48–9,27)	0,87 (0,01–4,56)	0,81 (0,01–2,30)	0,36 (0,01–0,94) • *	0,86 (0,48–1,88)	0,77 (0,01–1,62)
ИЛ 6	282,64 (93,92–1099,77)	155,20 (44,15–240,45) • *	217,33 (82,27–553,41)	73,12 (18,73–147,54) • *	233,98 (85,36–312,09)	92,87 (16,89–252,93)
ИЛ 7	106,49 (9,15–170,34)	44,84 (16,36–131,38)	32,49 (5,32–118,72)	8,60 (1,80–47,05) • *	8,48 (3,36–83,91)	10,08 (6,35–29,36)
ИЛ 9	613,97 (211,74–2593,01)	352,19 (138,07–932,83) • *	441,64 (131,48–1672,56)	162,40 (45,84–397,17) • *	276,42 (40,58–647,13)	62,83 (23,51–217,79) • *
ИЛ 10	182,72 (76,73–315,82)	155,32 (75,72–290,07)	103,01 (36,87–279,16)	66,10 (25,43–111,11) • *	71,21 (28,84–136,12)	79,16 (22,27–139,14)
ИЛ 12	73,60 (9,60–167,55)	23,19 (13,79–159,05)	15,97 (3,18–141,76)	9,26 (1,38–45,17) • *	5,79 (2,69–78,89)	11,38 (2,17–22,71)
ИЛ 13	224,27 (39,83–323,87)	107,57 (44,80–214,00) • *	114,89 (19,86–253,05)	57,75 (14,03–141,94) • *	39,83 (19,86–214,00)	34,13 (14,17–125,48)
ИЛ 15	56,63 (18,58–140,06)	41,72 (12,50–106,29)	31,16 (10,23–140,06)	12,36 (3,64–48,28) • *	28,82 (8,23–57,83)	26,58 (5,04–110,02)
FGF	48,45 (30,18–377,38)	39,3 (19,00–83,20)	42,16 (9,91–72,95)	20,34 (10,89–50,95) • *	39,52 (5,49–68,96)	25,42 (15,25–44,09)
ГМ-КСФ	797,38 (273,48–3850,23)	480,5 (218,00–1357,20) • *	528,41 (142,23–2569,07)	236,34 (79,03–466,55) • *	390,04 (135,53–614,02)	287,88 (224,48–827,00)
ИФ γ	7221,55 (1565,22–34 980,80)	3533,30 (1376,00–10 623,80) • *	5689,66 (862,38–9638,29)	1702,74 (925,35–5901,50) • *	1690,03 (555,72–7728,79)	1833,90 (708,99–2849,08)
MCP 1	320,12 (48,15–835,53)	202,00 (57,00–391,40) • *	125,29 (46,61–397,51)	92,45 (40,78–229,14)*	124,44 (43,91–306,27)	121,54 (38,24–231,13)
ФНО α	405,14 (0,01–2359,50)	166,90 (96,00–867,90)	168,15 (0,01–1011,69)	63,94 (0,01–381,15) • *	85,26 (41,09–391,21)	105,13 (0,01–128,65)

Таблица **1.7**

Динамика уровня цитокинов в периферической крови при отсутствии клинического ответа на введение РТМ

Цитокин	Недели 0	8-я	0	40-я
	n=15		n=10	
ИЛ 2	58,80 (13,78–192,01)	45,64 (13,49–105,48)*	58,96 (15,75–411,64)	23,26 (11,37–276,21)* •
ИЛ 8	10,02 (5,38–21,62)	15,81 (8,26–48,40)* •	7,05 (4,33–9,34)	8,92 (5,52–15,58)
ГМ-КСФ	246,69 (95,88–1140,24)	163,25 (87,91–638,40)* •	630,50 (81,39–4056,15)	587,50 (147,62–2054,24)
MIP 1b	315,24 (129,56–786,03)	250,24 (195,65–910,33)*	134,13 (119,76–315,24)	230,86 (145,34–267,14)* •

Все это вместе взятое свидетельствует о потенциальном участии BAFF и APRIL в патогенезе аутоиммунных РЗ.

Деплеция В-клеток в периферической крови больных РА, СКВ и БШ, индуцированная РТМ, сопровождается увеличением в 2,5–3 раза сывороточной концентрации BAFF через 3–4 мес после назначения препарата и ее возвращением к исходному уровню при репопуляции В-клеток к 8–12-му месяцу терапии РТМ [170, 228, 260, 271, 277, 278]. Повышение уровня BAFF на фоне терапии РТМ может быть опосредовано двумя механизмами: уменьшением количества рецепторов для связывания BAFF после деплеции периферических В-клеток и замедлением обратной регуляции транскрипции мРНК генов BAFF [102, 276]. Длительное сохранение повышенного уровня BAFF способствует выживанию и регенерации аутореактивных В-клеток, что может приводить к обострению заболевания [102]. По данным J.O. Pers и соавт. [279], при БШ увеличение базальной концентрации BAFF в сыворотке крови является предиктором ранней репопуляции В-клеток после лечения РТМ. Кроме того, резистентность к РТМ связывают с повышенной продукцией BAFF эпителиальными клетками [280] и В-лимфоцитами [281] слюнных желез. У больных РА низкий сывороточный уровень BAFF до назначения РТМ ассоциировался с хорошим эффектом данного препарата [173]. С другой стороны, по данным E.M. Vital и соавт. [277, 278], у больных РА, ответивших на лечение РТМ, базальная концентрация BAFF была выше (p=0,03), а уровень ИЛ 6 и количество В-клеток памяти и плазмобластов – ниже, чем у не ответивших, при этом экспрессия BAFF не коррелировала с исходным количеством В-клеток, их деплецией и репопуляцией. Раннее обострение РА в период репопуляции В-клеток после курса РТМ сопровождается значительным снижением экспрессии BAFF-R на наивных В-клетках (CD27-) и В-клетках памяти (CD27+), что может приводить к ускоренному созреванию «переключенных» В-клеток памяти (CD27+IgD-) и плазматических клеток, секретирующих аутоантитела [282, 283].

В исследовании, проведенном T. Vallerskog и соавт. [260], сывороточная концентрация APRIL на фоне терапии РТМ при РА не изменялась, оставаясь высокой, а у больных СКВ достоверно снижалась по сравнению с исходным уровнем. Полагают, что BAFF является более информативным маркером для прогнозирования клинической эффективности РТМ, чем APRIL [284]. Различия в базальных уровнях и динамике BAFF и APRIL у больных РА и СКВ при терапии РТМ связывают с особенностями цитокиновой регуляции данных молекул (в частности, продукцию BAFF стимулируют ИФ α и ИЛ 10, в то время как экспрессия APRIL повышается под действием ИФ γ и ИФ α); гетерогенностью клеточных популяций, продуцирующих BAFF и APRIL; проводимым лечением [260]. Одним из перспективных направлений анти-В-клеточной терапии является совместное

Таблица **1.8**

Различия базального уровня цитокинов между ответившими и не ответившими на терапию РТМ

Цитокин	Недели			
	8-я		40-я	
	Клинический ответ			
	есть (n=18)	нет (n=15)	есть (n=11)	нет (n=10)
ИЛ 4	32,41 (11,37–62,95)	6,87 (2,74–20,97)	–	–
ИЛ 5	1,88 (0,48–9,27)	0,44 (0,01–0,84)	–	–
ИЛ 7	106,49 (9,15–170,34)	6,0 (2,74–44,49)	–	–
ИЛ 8	40,73 (10,55–86,64)	10,02 (5,38–21,62)	23,78 (7,30–33,32)	7,05 (4,33–9,34)
ИЛ 10	182,72 (76,73–315,82)	36,87 (15,63–85,86)	–	–
ИЛ 12	73,60 (9,60–167,55)	2,69 (0,29–59,6)	–	–
ИЛ 13	224,27 (39,83–323,87)	19,86 (6,36–161,14)	–	–
ИЛ 15	56,63 (18,58–140,06)	10,23 (2,80–58,32)	–	–
ИЛ 17	94,83 (17,26–337,17)	18,65 (4,14–120,52)	–	–
ИФ γ	7221,55 (1565,22–34 980,80)	1690,03 (284,44–6482,44)	–	–
VEGF	1703,76 (465,72–6382,78)	321,62 (101,00–632,21)	–	–

Примечание. $p<0,05$ во всех случаях.

применение РТМ с антагонистами BAFF (белимумаб – анти-BAFF, бриобацепт – BR3-Ig, AMG623, анти-B3-R) или BAFF/APRIL (атацицепт –TACI-Ig), что позволяет получить более стойкую деплецию В-лимфоцитов и блокировать регенерацию аутореактивных клонов В-клеток [2, 10, 14].

Интерферон 1-го типа

Другим фактором, стимулирующим выживаемость В-клеток (прямо или через усиление продукции BAFF и APRIL), служит ИФ 1-го типа. При аутоиммунных РЗ, включая РА и СКВ, обнаружена повышенная экспрессия генов, индуцированных ИФ 1-го типа («IFN signature»), в мононуклеарных клетках периферической крови [285, 286]. Показано, что увеличение базальной концентрации ИФ 1-го типа в плазме больных РА является предиктором хорошего ответа на ингибиторы ФНО α [287]. Вместе с тем высокий базальный уровень экспрессии генов, индуцированных ИФ 1-го типа, ассоциируется с низкой клинической эффективностью РТМ при РА [288]. По данным S.Vosslamber и соавт. [289], у ответивших на РТМ (Δ DAS 28 >1,2; критерии EULAR) низкая базальная экспрессия генов, активируемых ИФ 1-го типа, достоверно возрастала через 3 мес и возвращалась к исходному уровню через 6 мес после применения препарата. В настоящее время разрабатываются моноклональные антитела к ИФ α/β (фаза I клинических исследований), которые обладают способностью нейтрализовывать экспрессию генов, регулируемых ИФ 1-го типа, и снижать уровень ИФ α в коже у больных СКВ [290].

Toll-like-рецепторы

Существенную роль в активации В-клеток при СКВ и других аутоиммунных РЗ играют TLR (Toll-like receptor) 7, TLR 8 и TLR 9. Стимуляция TLR при взаимодействии с микробными и эндогенными патогенами, включая ДНК бактерий (TLR 9) и односпиральную

РНК (TLR 7, TLR 8), индуцирует активацию В-клеток через механизм передачи сигнала, опосредованный NF-κB (nuclear factor kappa-B). Эти процессы приводят к дифференцировке В-лимфоцитов в аутоантитело-продуцирующие плазматические клетки, продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [291, 292]. В настоящее время изучается возможность использования TLR в качестве мишеней для анти-В-клеточной терапии при РЗ [2].

Fcγ-рецепторы

Важным фактором позитивной и негативной регуляции эффекторных функций В-лимфоцитов является селективное взаимодействие иммунных комплексов с различными классами Fcγ-рецепторов (FcγRI, FcγRII, FcγRIII, FcγRIV), обладающими способностью активировать или подавлять продукцию аутоантител и воспалительный ответ [4, 293]. Одним из представителей семейства ингибиторных рецепторов иммунной системы служит FcγRIIB, дефицит которого на В-лимфоцитах и плазматических клетках сопровождается развитием у мышей волчаночноподобного синдрома [294]. При СКВ обнаружены полиморфизмы промоторного участка гена FcγRIIB, приводящие к снижению транскрипции и экспрессии данного рецептора на активированных В-клетках [293, 295, 296]. Полагают, что одно из направлений анти-В-клеточной терапии может быть связано с подавлением активирующей функции и индукцией ингибиторной активности FcγRIIB [9]. J. Anolik и соавт. [297] показали зависимость В-клеточной деплеции от полиморфизма Fc-рецепторов эффекторных клеток. У пациентов с СКВ с высокоаффинным V аллелем обнаружена более выраженная деплеция, чем у пациентов с низкоаффинным генотипом. Имеются данные, что полиморфизм FcγRIIIA гена (V158/F158) служит независимым предиктором эффективности РТМ при РА [298].

Предикторы эффективности РТМ при РА и СКВ

Представленные результаты позволяют выделить ряд лабораторных предикторов хорошего ответа на терапию РТМ при РА и СКВ [82, 102, 103, 299, 300]:

1. Серопозитивность по IgM РФ и/или АЦЦП, высокий базальный уровень данных аутоантител при РА.
2. Наличие анДНК и отсутствие антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ENA: Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP) в сыворотках больных СКВ до начала терапии РТМ.
3. Базальная концентрация IgG >12,7 г/л в сыворотке крови.
4. Увеличение базальной концентрации СРБ >29 мг/л в сыворотке крови при РА.
5. Уменьшение базальной концентрации ИЛ 6 в сыворотке крови при РА.
6. Снижение базального уровня BAFF в сыворотке крови.
7. Низкий базальный уровень экспрессии ИФ 1-го типа.
8. Полная деплеция В-клеток в крови после первого введения РТМ.
9. Низкий базальный уровень преплазматических клеток в крови.
10. Низкий базальный уровень CD27+ В-клеток памяти в крови.
11. Незначительная инфильтрация синовиальной ткани больных РА CD20+ и CD79a+ В-клетками до лечения РТМ.
12. Полиморфизм генов FcγRIIIA (V158/F158).

Недавно было выявлено несколько новых потенциальных биомаркеров для прогнозирования эффективности терапии РТМ при РА, в том числе полиморфизм ИЛ 6 гена (C/G-174) [301], а также гиперэкспрессия генома вируса Эпштейна–Барр в лимфоцитах больных РА [302]. Следует, однако, подчеркнуть, что многие данные, касающиеся прогностического значения лабораторных биомаркеров в оценке эффективности анти-В-клеточной терапии, получены при анализе небольшого числа пациентов и требуют подтверждения в широкомасштабных проспективных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. J Rheumatol 2006;33(Suppl. 77):3–11.
2. Browning J.L. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov 2006;5:564–76.
3. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32(Suppl. 73):14–8.
4. Dörner T., Jacobi A.M., Lipsky P.E. B cells in autoimmunity. Arthr Res Ther 2009;11:247.
5. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2009;1(Прил.):3–22.
6. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Ананьева Л.П. и др. Ритуксимаб: прогресс в лечении аутоиммунных ревматических болезней. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):3–9.
7. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):10–40.
8. Eisenberg R. Update on rituximab. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 4):iv55–7.
9. Dörner T., Lipsky P.E. B-cell targeting: a novel approach to immune intervention today and tomorrow. Expert Opin Biol Ther 2007;7:1287–99.
10. Dörner T., Radbruch A., Burmester G.R. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. Nat Rev Rheumatol 2009;5:433–41.
11. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях. Науч-практич ревматол 2007;1:4–8.
12. Eisenberg R., Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:20–7.
13. 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;121:13–21.
14. Silveman G.J. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. Emerging patterns and paradigms. Arthr Rheum 2006;54:2356–67.
15. Baumgarth N., Tung J.W., Herzenberg L.A. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. Springer Semin Immunopathol 2005;26:347–62.
16. Milner E.C., Anolik J., Cappione A., Sanz I. Human innate B cells: a link between host defense and autoimmunity? Springer Semin Immunopathol 2005;26:433–52.
17. Hansen A., Odendahl M., Reiter K. et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2002;46:2160–71.
18. Lee J., Kuchen S., Fischer R. et al. Identification and characterization of a human CD5+ pre-naive B cell population. J Immunol 2009;182:4116–26.
19. Banchereau J., Rousset F. Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differentiation. Adv Immunol 1992;52:125–262.
20. Roll P., Palanichamy A., Kneitz C. et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:2377–86.
21. Anolik J.H., Barnard J., Owen T. et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. Arthr Rheum 2007;56:3044–56.
22. Odendahl M., Mei H., Hoyer B.F. et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. Blood 2005;105:1614–21.
23. Manser T. Textbook germinal centers? J Immunol 2004;172:3369–75.
24. Radbruch A., Muehlinghaus G., Luger E.O. et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. Nat Rev Immunol 2006;6:741–50.
25. Anolik J.H., Looney R.J., Lund F.E. et al. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. Immunol Res 2009; doi 10.1007/s12026-009-8096-7.
26. Sanz I., Wei C., Lee F.E., Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. Semin Immunol 2008;20:67–82.
27. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med 2005;201:1659–67.
28. Takemura S., Klimiuk P.A., Braun A. et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. J Immunol 2001;167:4710–8.
29. Mauri C., Ehrenstein M.R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. Arthr Res Ther 2007;9:205.
30. Kuhn K.A., Kulik L., Tomooka B. et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J Clin Invest 2006;116:961–73.
31. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке. Науч-практич ревматол 2009;1(Прил.):23–41.
32. Cerny A., Starobinski M., Hü gin A.W. et al. Treatment with high doses of anti-IgM prevents, but with lower doses accelerates autoimmune disease in (NZW x BXSB)F1 hybrid mice. J Immunol 1987;138:4222–8.
33. Chan O.T., Hannum L.G.,

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ВСЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Haberman A.M. et al. 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;189:1639–48.
34. Hostmann A., Jacobi A.M., Mei H. et al. Peripheral B cell abnormalities and disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17:1064–9.
35. Lindenau S., Scholze S., Odendahl M. et al. Aberrant activation of B cells in patients with rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2003;987:246–8.
36. Henneken M., Dörner T., Burmester G.R., Berek C. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood B cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthr Res Ther 2005;7:R1001–R1013.
37. Jacobi A.M., Reiter K., Mackay M. et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus: delineation by expression of CD27, IgD, and CD95. Arthr Rheum 2008;58:1762–73.
38. Wei C., Anolik J., Cappione A. et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2007;178:6624–33.
39. Odendahl M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2000;165:5970–9.
40. Jacobi A.M., Mei H., Hoyer B.F. HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2010;69:305–8.
41. Yurasov S., Wardemann H., Hammersen J. et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. J Exp Med 2005;201:703–11.
42. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med 2005;201:1659–67.
43. Kessel A., Snir A., Toubi E. The role of B cells in immunoregulation. In: Conrad K., Chan E.K.L., Fritzler M.J. et al. From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Report on the 9th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 2–5, 2009. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. Vol. 6. Lengerich–Berlin–Bremen–Miami–Riga–Viernheim–Wien–Zagreb: Past Science Publishers, 2009:523–30.
44. Wolf S.D., Dittel B.N., Hardardottir F., Janeway C.A.Jr. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. J Exp Med 1996;184:2271–8.
45. Mizoguchi A., Bhan A.K. A case for regulatory B cells. J Immunol 2006;176:705–10.
46. Jamin C., Morva A., Lemoine S. et al. Regulatory B lymphocytes in humans: a potential role in autoimmunity. Arthr Rheum 2008;58:1900–6.
47. Amu S., Tarkowski A., Dörner T. et al. The human immunomodulatory CD25+ B cell population belongs to the memory B cell pool. Scand J Immunol 2007;66:77–86.
48. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572–81.
49. 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;54:1390–400.
50. Leandro M.J., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Edwards J.C.W. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:613–20.
51. Dass S., Rawstron A.C., Vital E.M. et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:2993–9.
52. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. et al. Rituximab therapy reduced activated B cell in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cell correlates with clinical response. Arthr Res Ther 2009;11:R131.
53. Rehnberg M., Amu S., Tarkowski A. et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2009;11:R123.
54. Teng Y.K., Levarht E.W., Toes R.E. et al. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. Ann Rheum Dis 2009;68:1011–6.
55. Vos K., Thurlings R.M., Wijbrandts C.A. et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2007;56:772–8.
56. Thurling R.M., Vos K., Wijbrandts C.A. et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. Ann Rheum Dis 2008;67:917–25.
57. Kavanaugh A., Rosengren S., Lee S.J. et al. Assesment of Rituximab immunomodulatory synovial effects (ARISE trial): clinical and synovial biomarkers results. Ann Rheum Dis 2008;67:402–8.
58. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. Immunobiology 2002;206:519–27.
59. Paran D., Trej'o L., Caspi D. Clinical images: B cell depletion in the appendix following rituximab treatment. Arthr Rheum 2006;54:2151.
60. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse

human monoclonal antibody to CD2. Blood 1994;83:435–45.
61. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthr Rheum 2006;54:2793–806.
62. Albert D., Dunham J., Khan S. et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B-cell depletion in SLE. Ann Rheum Dis 2008;67:1724–31.
63. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology 2005;44:1542–5.
64. Looney R.J., Anolik J., Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. Curr Opin Rheum 2004;16:180–5.
65. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthr Rheum 2004;50: 2580–9.
66. Ng K.P., Cambridge G., Leandro M.J. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. Ann Rheum Dis 2007;66:1259–62.
67. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand an open-label trial. Arthr Rheum 2005;52:501–13.
68. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2002;46:2673–7.
69. Roll P., Dorner T., Tony H.-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. Arthr Rheum 2008;58:1566–75.
70. Looney R.J. Update on the use of rituximab for intractable rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol Res Rev 2009;1:83–94.
71. Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., Paredes-Saharopulos O. et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. Arthr Res Ther 2006;8:83.
72. Albert D., Dunham J., Khan S. et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B-cell depletion in SLE. Ann Rheum Dis 2008;67:1724–31.
73. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthr Rheum 2007;56:1263–72.
74. Breedveld F., Agarwal S., Yin M. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B cells levels do not correlated with clinical response. J Clin Pharmacol 2007;47:1119–28.
75. Rawston A.C., Villamor N., Ritgen M. et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007;21:956–64.
76. Rawston A.C., de Tute R., Jack A.S., Hillmen P. Flow cytometric protein expression profiling as a systemic approach for developing desease-specific assay: identification of a chronic lymphocytic leukemia-specific assay for use in rituximab-containing regimens. Leukemia 2007;21:2102–10.
77. Vital E.M., Dass S., Rawstron A.C. et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis. Predictors and outcome of re-treatment. Arthr Rheum 2010;62:1273–9.
78. Bastian H., Zinke S., Egerer K. et al. Effects or early rituximab retreatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response after the first cycle: retrospective arthritis cohort study. J Rheumatol 2010;37:1069–71.
79. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Risselada A. et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis 2008;67:330–4.
80. Vallerskog T., Gunnarsson I., Widhe M. et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. Clin Immun 2007;122:62–74.
81. Lindholm C., Bö rjesson-Asp K., Zendjanchi K. et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008;35:826–33.
82. Gibbons L.J., Hyrich K.L. Biologic therapy for rheumatoid arthritis. Clinical efficacy and predictors of response. Blodrugs 2009;23:111–24.
83. Moller B., Aeberli D., Eggli S. et al. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2009;11:R62.
84. Mei H., Reiter K., Froelich D. et al. Persistent generation of plasmablasts in B cell depleted patients with rheumatoid arthritis. http://acr.confex.com./acr/2008/webprogram/.2008; Abstr. 765.
85. Sellam J., Abbedd K., Rouanet S. et al. Pre-therapeutic descrease frequency of memory B cell is predictive of response to a first course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):490.
86. Bugatti S., Codullo V., Caporali R., Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2007;7:137–42.
87. Hogan V., Wheater G., Huigens C. et al. Role of B cells in rheumatic autoimmune diseases. Open Arthr J 2010;3:32–6.

88. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Тер арх 2010;5:5–9.
89. Wiik A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F. et al. IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. Arthr Rheum 2004;51:291–8.
90. Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. Autoantibodies. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V., 2007.
91. Conrad K., Schrobler W., Hiepe F., Fritzler M.J. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases. A diagnostic reference. In: Conrad K., Sack U. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. Vol.2. 2nd ed. Lengerich–Berlin–Bremen–Miami–Riga–Viernheim–Wien–Zagreb: Past Science Publishers, 2007.
92. Александрова Е.Н. Лабораторная диагностика. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А. Насоновой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008;35–62.
93. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Тер арх 2001;8:43–6.
94. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации. М.: ЗАО «БиоХимМак», 2006;71 с.
95. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthr Rheum 2002;47:434–44.
96. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. Arthr Rheum 2002;47:546–55.
97. Reveille J.D., Solomon D.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthr Rheum 2003;49:399–412.
98. Nishimura K., Sugiyama D., Kogata Y. et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797–808.
99. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb Haemost 2006;4:295–306.
100. Bartunkova J., Tesar V., Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Clin Immunol 2003;106:73–82.
101. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? Arthr Rheum 2007;56:1736–44.
102. Cornec D., Avouac J., Youinou P., Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2009;8:515–9.
103. Renaudineau Y., Devauchelle-Pensec V., Hanrotel C. et al. Monoclonal anti-CD20 antibodies: mechanisms of action and monitoring of biological effects. Joint Bone Spine 2009;76:458–63.
104. Hoyer B.F., Manz R.A., Radbruch A., Hiepe F. Long-lived plasma cells and their contribution to autoimmunity. Ann NY Acad Sci 2005;1050:124–33.
105. Melchers F. Actions of BAFF in B cell maturation and its effects on the development of autoimmune disease. Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl. 2):ii25–ii27.
106. Van Boekel M.A., Vossenaar E.R., van den Hoogen F.H., van Venrooij W.J. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthr Res 2002;4:87–93.
107. Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H. et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273–81.
108. Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E. et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. J Immunol 2001;166:4177–84.
109. Kinloch A., Tatzer V., Wait R. et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2005;7:1421–9.
110. Bang H., Egerer K., Gauliard A. et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2007;56:2503–11.
111. Conrad K., Roggenbuck D., Reinhold D., Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. Autoimmun Rev 2010;9:431–5.
112. Song Y.W., Kang E.H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. QJM 2010;103:139–46.
113. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthr Rheum 2010;62:2569–81.
114. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Am J Med 1991;91:528–34.

АССОЦИАЦИЯ НЕЗАВИСИМЫХ ЭКСПЕРТОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

115. Swedler W., Wallman J., Froelich C.J., Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1037–44.
116. Shmerling R.H., Delbanco T.L. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. Arch Intern Med 1992;152:2417.
117. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthr Rheum 2000;43:155–63.
118. Goldbach-Mansky R., Lee J., McCoy A. et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthr Res 2000;2:236–43.
119. Lee D.M., Schur P.H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2003;62:870–4.
120. Suzuki K., Sawada T., Murakami A. et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2003;32:197–204.
121. Nielen M.M., van der Horst A.R., van Schaardenburg D. et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1199–204.
122. Nell V.P., Machold K.P., Stamm T.A. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1731–6.
123. Aggarwal R., Liao K., Nair R. et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:1472–83.
124. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2010;1:31–45.
125. Hueber W., Utz P.J., Robinson W.H. Autoantibodies in early arthritis: advances in diagnosis and prognostication. Clin Exp Rheumatol 2003;21(Suppl. 31):S59–S64.
126. Jansen A.L., van der Horst-Bruinsma I., van Shaardenbzrg D. et al. Rheumatoid factor and antibodies to ciclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. J Rheumatol 2002;29: 2074–6.
127. Sinclair D., Hull D.G. Why do general practitionares request rheumatoid factor? A study of symptoms, requesting patterns and patients outcomes. Ann Clin Biochem 2003;30(Pt2):131–7.
128. Steiner G., Hoffman M. Pathogenic and clinical relevance of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. In: Conrad K., Chan E.K.L., Fritzler M.J. et al. From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Report on the 9th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 2-5, 2009. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity.Vol.6. Lengerich–Berlin–Bremen–Miami–Riga–Viernheim–Wien–Zagreb: Past Science Publishers, 2009:279–95.
129. Van Leeuwen M.A., Westra J., van Riel P.L. et al. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? Scand J Rheumatol 1995;24:146–53.
130. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65:845–51.
131. Lopez-Longo F., Rodriguez-Mahou M., Sanchez-Ramon S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide versus anti-Sa antibodies in diagnosis of rheumatoid arthritis in an outpatient clinic for connective tissue disease and spondyloarthritis. J Rheumatol 2006;33:1476–81.
132. Nijenhuis S., Zendman A.J., Vossenaar E.R. et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. Clin Chim Acta 2004;350:17–34.
133. Bizzaro N., Mazzanti G., Tonutti E. et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem 2001;47:1089–93.
134. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003;42:677–80.
135. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном атрите. Тер арх 2004;12:64–8.
136. Niewold T., Harrison M., Paget S. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. QJM 2007;100:193–201.
137. Ronnelid J., Wick M.C., Lampa J. et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. Ann Rheum Dis 2005;64:1744–9.
138. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthr Rheum 2001;44:1736–43.
139. Van Jaarsveld C.H., ter Borg E.J., Jacobs J.W. et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17:689–97.
140. Kroot E.J., de Jong B.A., van Leeuwen M.A. et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.

Arthr Rheum 2000;43:1831–5.
141. Jansen L.M., van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I. et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. J Rheumatol 2003;30:1691–5.
142. Meyer O., Labarre C., Dougados M. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003;62:120–6.
143. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659–72.
144. Ursum J., Bos W.H., van de Stadt R.J. et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence o two distinct autoantibody systems. Arthr Res Ther 2009;11:R7.
145. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinate antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. Arthr Res Ther 2009;11:125.
146. Van Beers J.J.B.C., van Venrooij W.J., Pruijn G.J.M. Two major classes of rheumatoid arthritis: CCP distinguishes between ACPA-positive and ACPA-negative RA. In: Conrad K., Chan E.K.L., Fritzler M.J. et al. From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Report on the 9th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 2–5, 2009. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. Vol. Lengerich–Berlin–Bremen–Miami–Riga–Viernheim–Wien–Zagreb: Past Science Publishers, 2009:265–77.
147. Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthr Rheum 2004;50:380–6.
148. Van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J. et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthr Rheum 2004;50:709–15.
149. Van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dongen H. et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. Arthr Rheum 2007;56:433–40.
150. Bos W.H., Wolbink G.J., Boers M. et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2010;69:490–4.
151. Rojas-Serrano J., Burgos-Vargas R., Perez L.L. et al. Very recent onset arthritis: the value of initial rheumatologist evaluation and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009;28:1135–9.
152. Rantapaa-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:2741–9.
153. Riedemann J.P., Munoz S., Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis – a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2005;2:S69–S76.
154. Turesson C., Jacobsson L.T., Sturfelt G. et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:59–64.
155. Machold K.P., Stamm T.A., Nell V.P. et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. Rheumatology (Oxford) 2007;46:342–9.
156. Van der Linden M.P., van der Woude D., Ioan-Facsinay A. et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;60:2232–41.
157. Qin X., Deng Y., Xu J. et al. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2011;31:785–94.
158. Luime J.J., Colin E.M., Hazes J.M., Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. Ann Rheum Dis 2010;69:337–44.
159. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. Ann Rheum Dis 2010;69:345–51.
160. Cambridge G., Stohl W., Leandro M.J. et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. Arthr Rheum 2006;54:723–32.
161. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C.W. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:2146–54.
162. Bokareva M., Lindholm C., Zendjanchi K. et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. Scand J Immunol 2007;66:467–83.
163. Toubi E., Kesser A., Slobodin G. et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:818–20.
164. Rosengren S., Wei N.,

Kalunian K.C. et al. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of Rituximab. Arthr Res Ther 2008;10:R105.
165. Teng Y.K., Levarht E.W., Hashemi M. et al. Immunohistochemical analysis as a means to predict responsiveness to rituximab treatment. Arthr Rheum 2007;56:3909–18.
166. Kormelink T.G., Tekstra J., Thurling R.M. et al. Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis uoin Rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. Ann Rheum Dis 2010; doi: 10.1136/ard.2009.126441.
167. Tak P.P., Cohen S.B., Emery P. et al. Baseline autoantibody status (RF, ant-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. Arthr Rheum 2006;54(Suppl. 9):S368.
168. Isaacs J., Olech E., Tak P. et al. Autoantibody-positive RA patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):442.
169. Silverman G., Schwartzman S., Townsend M. et al. Identification of biomarkers for enhanced benefit to Rituximab in rheumatoid arthritis: role for autoantibodies and inflammatory markers. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):S628[1680].
170. Mariette X., Kivitz A., Isaacs J.D. et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease charaxteristics associated with poor outcomes. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):S631[1687].
171. Khan A., Mahmud T., Hammond T. et al. Rituximab (RTX) is more effective in active sero-positive RA than sero-negative RA. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1830.
172. Narvaez J., Torne C.D., Ruiz J.M. et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARD. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1118.
173. Ferraccioli G., Tolusso B., Pallavicini F.B. et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy (BCDT) in seropositive rheumatoid arthritis patients. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1098.
174. Quartuccio L., Fabris M., Salvin S. et al. Rheumatoid factor positivity rather then anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009;48:1557–9.
175. Peluso G., Fuustin F., Gremese E. et al. B-cell depletion in rheumatoid arthritis: searching for serologic and clinical baseline factors that could predict long-term efficacy. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):683 [AB0358].
176. Bobbio-Pallavicini F., Capoorali R., Alpini C. et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:302–7.
177. Sellam J., Rouanet S., Taoufic Y. et al. Predictive factors of response to rituximab in rheumatoid arthritis with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from SMART trial. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):68[OP0050].
178. Strangfeld A., Eveslage M., Kekow J. et al. Effectiveness of treatment with Rituximab depends on autoantibody status – results from 1 years experience in German Biologics Register RABBIT. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):S643[1695].
179. Wendler J., Wassenberg S., Tony H.P. et al. Predictive value of rheumatoid factor (RF) titre for treatment response to rituximab (RTX) in the German RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):546[SATO177].
180. Chatzidionysiou K., van Vollenhoven R.F., Nasonov E.L. et al. Efficacy of Rituximab retreatment in clinical practice: data from the CERRERA collaboration. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3): 380[FRI0196].
181. Van Vollenhoven R., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Six month results from the Collaborative European Registries for Rituximab in Rheumatoid Arthritis (CERERRA). Efficacy of rituximab is highest in RF-positive patients and in those who failed at most one prior anti-TNF. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):S1671.
182. Sellam J., Hendel-Chavez H., Rouanet S. et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. Arthr Rheum 2011;63:933–8.
183. Gottenberg J.E., Ravaud F., Bardin T. et al. Assessment of real life efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis: predicting factors of the therapeutic maintenance and demonstration of a corticosteroid sparing effect in the autoimmunity and rituximab registry. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1790.
184. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.
185. Cambridge G., Leandro M.G., Teodorescu M. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. Arthr Rheum 2006;54:3612–22.
186. Erre G.L., Pardini S., Faedda R. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. Lupus 2008;17:50–5.
187. Yoannou Y., Lambrianides A., Cambridge G. et al. B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythaematosus results

in a significant drop in anticardiolipin antibody titres. Ann Rheum Dis 2008;67:425–6.
188. Gunnarsson I., Sundelin B., Heimburger M. et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis – predictive role of serum C1q and albuminuria. J Rheumatol 2002;29:693–9.
189. Tew G.W., Rabbee N., Wolslegel K. et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. Lupus 2010;19:146–57.
190. Соловьев С.К., Торгашина А.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой. Собственные результаты. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):52–60.
191. Popa C., Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. Rheumatology (Oxford) 2007;46:626–30.
192. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2010;37:558–67.
193. Keystone E., Fleishmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. Arthr Rheum 2007;56:3896–908.
194. De La Torre I., Cambridge G., Leandro M. et al. Immunoglobulin (IG) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) undergoing B cell depletion therapy (BCDT) based on rituximab. 10 year follow-up. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):381[FRI0198].
195. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthr Rheum 2010;62:2625–32.
196. Goronzy J.J., Weyand C.M. T-cell co-stimulatory pathways in autoimmunity. Arthr Res Ther 2008;10(Suppl. 1):S3.
197. Sharpe A.H., Freeman G.J. The B7-CD28 superfamily. Nat Rev Immunol 2002;2:116–26.
198. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
199. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2007;7:429–42.
200. Steward-Tharp S.M., Song Y.J., Siegel R.M., O'Shea J.J. New insights into T cell biology and T cell-directed therapy for autoimmunity, inflammation, and immunosuppression. Ann NY Acad Sci 2010;1183:123–48.
201. Miossec P. Dynamic interactions between T cells and dendritic cells and their derived cytokines/chemokines in the rheumatoid synovium. Arthr Res Ther 2008;10(Suppl. 1):S2.
202. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907–16.
203. Choy E.H. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009;27:510–8.
204. Liew F.Y., McInnes I.B. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl. 2): ii100–2.
205. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.. Растворимый лиганд CD40 при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе. Тер арх 2005;5:91–5.
206. Liossis S.N., Sfikakis P.P. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. Clin Immunol 2008;127:280–5.
207. Van de Veerdonk F.L., Lauwerys B., Marijnissen R.J. et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. Arthr Rheum 2011;63:1507–16.
208. Feuchtenberger M., Mü ller S., Roll P. et al. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J 2008;2:81–8.
209. Sfikakis P.P., Souliotis V.L., Fragiadaki K.G. et al. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. Clin Immun 2007;123:66–73.
210. Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol 2007;25:821–52.
211. Wilson N.J., Boniface K., Chan J.R. et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat Immunol 2007;8:950–7.
212. Romagnani S. Human Th17 cells. Arthr Res Ther 2008;10:206.
213. Chabaud M., Durand J.M., Buchs N. et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. Arthr Rheum 1999;42:963–70.
214. Zrioual S., Toh M.L., Tournadre A. et al. IL-17RA and IL-17RC receptors are essential for IL-17A-induced ELR+ CXC chemokine expression in synoviocytes and are overexpressed in rheumatoid blood. J Immunol 2008;180:655–63.
215. Chabaud M., Garnero P., Dayer J.M. et al. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. Cytokine 2000;12:1092–9.
216. Cope A.P. T cells in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2008;10(Suppl. 1):S1.
217. Miossec P. Interleukin-17 in fashion, at last: ten years after its description, its cellular source has

been identified. Arthr Rheum 2007;56:2111–5.
218. Lyssuk E.Y., Torgashina A.V., Soloviev S.K. et al. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. Adv Exp Med Biol 2007;601:113–9.
219. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. J Med Genet 2002;39:537–45.
220. Sakaguchi S. Regulatory T cells in the past and for the future. Eur J Immunol 2008;38:901–37.
221. Tang Q., Bluestone J.A. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. Nat Immunol 2008;9:239–44.
222. Tone M., Tone Y., Adams E. et al. Mouse glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand is costimulatory for T cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:15059–64.
223. Shevach E.M. Regulatory/suppressor T cells in health and disease. Arthr Rheum 2004;50:2721–4.
224. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF-alpha therapy. J Exp Med 2004;200:277–85.
225. Monk C.R., Spachidou M., Rovis F. et al. MRL/Mp CD4+, CD25- T cells show reduced sensitivity to suppression by CD4+, CD25+ regulatory T cells in vitro: a novel defect of T cell regulation in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2005;52:1180–4.
226. Wohlfert E.A., Gorelik L., Mittler R. et al. Deficiency in the E3 ubiquitin ligase Cbl-b results in a multifunctional defect in T cell TGF-β sensitivity in vitro and in vivo. J Immunol 2006;176:1316–20.
227. Wong C.K., Lit L.C., Tam L.S. et al. Aberrant production of soluble costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005;44:989–94.
228. Cambridge G., Isenberg D.A., Edwards J.C. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. Ann Rheum Dis 2008;67:1011–6.
229. Tokunaga M., Fujii K., Saito K. et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. Rheumatology 2005;44:176–82.
230. Wilk E., Witte T., Marquardt N. et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. Arthr Rheum 2009;60:3563–71.
231. Yamamoto A., Sato K., Miyoshi F. et al. Analisis of cytokine production patterns of peripheriel blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated witch rituximab. Mod Rheumatol 2010;2:183–7.
232. Portales P., Fabre S., Vincent T. et al. Peripheral blood T4 cell surface CCR5 density as a marker of activity in rheumatoid arthritis treated with anti-CD20 monoclonal antibody. Immunology 2009;128(1 Suppl.):e738–e745.
233. Lund F.E. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. Curr Opin Immunol 2008;20:332–8.
234. Manjarrez-Orduno N., Quach T.D., Sanz I. et al. B cells and immunological tolerance. J Invest Dermatol 2009;129:278–88.
235. Engel P., Gomez-Puerta J.A., Ramos-Casals M. et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. Pharmacol Rev 2011;63:127–56.
236. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2010;2:71–82.
237. Dayer J., Beutler B., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. J Exp Med 1985;162:2163–8.
238. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med 1996;334:1717–25.
239. Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. Interleukin-6 is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. J Leukocyte Biol 2006;80:227.
240. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006;441:235–8.
241. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматоидного артрита: блокада интерлейкина 6 и В-лимфоцитов. Клин фармакол тер 2010;19:70–7.
242. Houssiau F.A., Devogelaer J.P., van Damme J. et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthr Rheum 1988;31:784–8.
243. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. J Bone Miner Res 1996;11:88–95.
244. Dinarello C.A. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. Ann NY Acad Sci 1998;29:1–11.
245. Hom J.T., Bendele A.M., Carlson D.G. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. J Immunol 1988;141:834–41.
246. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. Rheumatoid Arthritis. Oxford: Oxford University Press, 2006;173–92.
247. Vinuesa C.G., Cook M.C. The molecular basis of lymphoid architecture and B cell responses: implications for immunodeficiency

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

and immunopathology. Curr Mol Med 2001;1:689–725.
248. Tumanov A., Kuprash D., Lagarkova M. et al. Distinct role of surface lymphotoxin expressed by B cells in the organization of secondary lymphoid tissues. Immunity 2002;17:239–50.
249. Lorenz R.G., Chaplin D.D., McDonald K.G. et al. Isolated lymphoid follicle formation is inducible and dependent upon lymphotoxin-sufficient B lymphocytes, lymphotoxin beta receptor, and TNF receptor I function. J Immunol 2003;170:5475–82.
250. Haddad E.A., Senger L.K., Takei F. et al. An accessory role for B cells in the IL-12-induced activation of resting mouse NK cells. J Immunol 2009;183:3608–15.
251. Noronha A.M., Liang Y., Hetzel J.T. et al. Hyperactivated B cells in human inflammatory bowel disease. J Leukoc Biol 2009;86:1007–16.
252. DiLillo D.J., Matsushita T., Tedder T.F. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer. Ann NY Acad Sci 2010;1183:38–57.
253. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008;118:3537–45.
254. Fabre S., Gvisset C., Tatem L. et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2008;155:395–402.
255. Blom M., Wenink M.H., Huijbens R.J.F. et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. ACR 2008;Rituximab abstracts, abstr. 764:26.
256. Thurling R.M., Boumans M.J.H., Vos K. et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to Rituximab treatment in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;60:(Suppl.):S630(1686).
257. Rosengren S., Wei N., Kalunian K.C. et al. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50:603–10.
258. Mackay F., Schneider P., Rennert P., Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. Annu Rev Immunol 2003;21:231–64.
259. Ng L.G., Mackay C.R., Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes. Mol Immunol 2005;42:763–72.
260. Vallerskog T., Heimbü rger M., Gunnarsson I. et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2006;8:R167.
261. Batten M., Fletcher C., Ng L.G. et al. TNF deficiency fails to protect BAFF transgenic mice against autoimmunity and reveals a predisposition to B cell lymphoma. J Immunol 2004;172(2):812–22.
262. Mackay F., Woodcock S.A., Lawton P. et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med 1999;190:1697–710.
263. Groom J., Kalled S.L., Cutler A.H. et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. J Clin Invest 2002;109:59–68.
264. Dillon S.R., Gross J.A., Ansell S.M., Novak A.J. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2006;5:235–46.
265. Zhang J., Roschke V., Baker K.P. et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2001;166:6–10.
266. Cheema G.S., Roschke V., Hilbert D.M., Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. Arthr Rheum 2001;44:1313–9.
267. Stohl W., Metyas S., Tan S.M., Cheema G.S. et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. Arthr Rheum 2003;48:3475–86.
268. Mariette X., Roux S., Zhang J. et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2003;62:168–71.
269. Tan S.M., Xu D., Roschke V. et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. Arthr Rheum 2003;48:982–92.
270. Bosello S., Youinou P., Daridon C. et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008;35:1256–64.
271. Moura R.A., Cascao R., Perpetuo I. et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. Rheumatology (Oxford) 2011;50:278–82.
272. Gottenberg J.E., Miceli-Richard C., Ducot B. et al. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. Arthr Res Ther 2009;11:R114.
273. Stohl W., Metyas S., Tan S.M. et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2004;63:1096–103.
274. Koyama T., Tsukamoto H., Miyagi Y. et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005l;64:1065–7.
275. Seyler T.M., Park Y.W., Takemura S. et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2005;115:3083–92.
276. Lavie F., Miceli-Richard C., Ittah M. et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating sys-

АССОЦИАЦИЯ НЕВРОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

tem of BAFF production. Ann Rheum Dis 2007;66:700–3.
277. Vital E., Cuthbert R., Horner E. et al. High serum B-cell activating factor (BAFF) predicts good clinical response to rituximab in RA: pilot data. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):545[SATO175].
278. Vital E.M., Cuthbert R.J., Dass S.P. et al. Serum cytokine profil predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1126.
279. Pers J.O., Devauchelle V., Daridon C. et al. BAFF-Modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2007;56:1464–77.
280. Quartuccio L., Fabris M., Moretti M. et al. Resistance to rituximab therapy and local BAFF overexpression in Sjögren's syndrome-related myoepithelial sialadenitis and low-grade parotid B-cell lymphoma. Open Rheumatol J 2008;2:38–43.
281. Daridon C., Devauchelle V., Hutin P. et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2007;56:1134–44.
282. De La Torre I., Moura L., Leandro R. et al. BAFF binding receptors (BBR) related to relapse after rituximab in patients with rheumatoid arthritis (RA). Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):739.
283. Moura R.A., De La Torre I., Leandro R. et al. BAFF-R expression on naive and memory B cells: relationship with relapse in patients with rheumatoid arthritis (RA) following B cell depletion therapy. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):379[FRI0194].
284. Kim S.J., Lee S.J., Choi I.Y. et al. Serum BAFF predicts prognosis better than APRIL in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP chemotherapy. Eur J Haematol 2008;81:177–84.
285. Crow M.K. Type I interferon in systemic lupus erythematosus. Curr Top Microbiol Immunol 2007;316:359–86.
286. Van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G. et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cell: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. Ann Rheum Dis 2007;66:1008–14.
287. Mavragani C.P., La D.T., Stohl W., Crow M.K. Association of the response to TNF antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-beta/alpha ratios in rheumatoid arthritis patients: a post-hoc analysis of a predominantly Hispanic Cohort. Arthr Rheum 2010;62:392–401.
288. Thurling R.M., Boumans M., Tekstra J. et al. The relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;doi 10.1002/art.27702.
289. Vosslamber S., Raterman H., van der Pouw Kraan T.C.T.M. et al. Pharmacological induction of interferon type I activity following treatment with rituximab determines clinical response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;doi: 10.1136/ard.2010.147199.
290. Crow M.K. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and inflammatory diseases. Arthr Res Ther 2010;12(Suppl. 1):S5.
291. Christensen S.R., Kashgarian M., Alexopoulou L. et al. Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus. J Exp Med 2005;202:321–31.
292. Lau C.M., Broughton C., Tabor A.S. et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. J Exp Med 2005;202:1171–7.
293. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fc gamma receptors as regulators of immune responses. Nat Rev Immunol 2008;8:34–47.
294. Bolland S., Ravetch J.V. Spontaneous autoimmune disease in Fc(gamma) RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. Immunity 2000;13:277–85.
295. Blank M.C., Stefanescu R.N., Masuda E. et al. Decreased transcription of the human FCGR2B gene mediated by the -343 G/C promoter polymorphism and association with systemic lupus erythematosus. Hum Genet 2005;117:220–7.
296. Mackay M., Stanevsky A., Wang T. et al. Selective dysregulation of the FcgammaIIB receptor on memory B cells in SLE. J Exp Med 2006;203:2157–64.
297. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2003;48:455–9.
298. Quartuccio L., Lombardi S., Fabris M. et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biological and pharmacogenetic aspects. Ann NY Acad Sci 2009;1173:692–700.
299. Bansard C., Lequerre T., Daveau M. et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? Rheumatology (Oxford) 2009;doi:10.1093/rheumatology/kep112.
300. Benucci M., Manfredi M., Puttini P.S., Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? Autoimmun Rev 2010;9:801–3.
301. Fabris M., Quartuccio S., Lombardi M. et al. The role of the IL-6 promoter polymorphism in predicting Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):671.
302. Magnusson M., Brisslert M., Zendjanchi K. et al. Epstein-Barr virus in bone marrow of rheumatoid arthritis patients predicts response to rituximab treatment. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1911–9.

Глава 2 Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. – шаг вперед к ранней диагностике

Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Лучихина

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита, возможным развитием полиорганного поражения и тяжелых осложнений, таких как вторичный амилоидоз. РА представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание человека, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, во всех возрастных, расовых и этнических группах, поражая 0,5–2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте (35–55 лет). РА имеет большое общемедицинское и социальное значение, приводя к колоссальным экономическим потерям [1–4].

За последние годы было убедительно показано, что единственным реальным способом остановить неуклонное прогрессирование заболевания является максимально ранняя диагностика и раннее начало активной терапии, которая затем должна проводиться длительно и непрерывно под тщательным контролем эффективности и переносимости [4–9]. Поэтому важность ранней диагностики РА не вызывает сомнений.

При наличии классической клинической картины, особенно при типичном поражении кисти [10–12], диагноз РА не представляет затруднений для опытного ревматолога. Проблемы диагностики РА состоят в следующем:

– классическая клиническая картина наблюдается, как правило, у пациентов с длительно текущим РА, а в начале болезни целый ряд типичных клинических (например, ульнарная девиация пальцев кисти и ревматоидные узелки), иммунологических (ревматоидный фактор – РФ) и рентгенологических (костные эрозии) симптомов могут отсутствовать;

– для дебюта РА характерна выраженная гетерогенность симптоматики;

– при РА нет по-настоящему патогномоничных симптомов;

– во всем мире, и особенно в Российской Федерации, наблюдается дефицит специалистов-ревматологов, поэтому с диагностикой РА сталкиваются врачи общей практики, не обладающие достаточными знаниями и клиническим опытом.

В концентрированном виде диагностические проблемы встают именно на ранней стадии болезни [13]. В мире принята концепция раннего артрита (как собирательное понятие, включающее состояния, подозрительные в отношении развития хронического воспалительного ревматического заболевания, в первую очередь РА) как важнейшего периода заболевания, в значительной степени определяющего дальнейшую судьбу больного. Существует несколько моделей развития РА [14], которые в значительной степени помогают понять закономерности развития этого заболевания, объяснить сложности диагностики и обосновать возможности их преодоления. Они подразумевают, что иммунопатологические механизмы РА могут включаться стадийно [15], а болезнь, развивающаяся у данного индивида под воздействием генетических (например, наличие shared epitope), внешних (в частности, курение), иммунологических факторов (таких как появление цитруллинированных пептидов и белков), проходит потенциально обратимый этап «неспецифической» симптоматики, так называемого недифференцированного артрита (НДА) [16, 17], когда

еще не сформировалась картина хронического деструктивного (ревматоидного?) полиартрита. Это объясняет возможность как типичного, так и атипичного (в виде НДА) дебюта болезни, а также формирование клинической гетерогенности. По мнению A.H. van der Helm-van Mil и соавт. [18], большинство пациентов в дебюте болезни проходят стадию НДА. Поэтому ранний диагноз РА является трудным по объективным причинам.

Еще много десятилетий назад встал вопрос о развитии критериальной диагностики РА.

В 1956 г. [19] были подготовлены критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR; тогда – American Rheumatism Association – ARA), которые в пересмотре 1958 г. [20] длительно использовались во всем мире (известны, в несколько модифицированном виде, как Римские критерии). Эти критерии разрабатывались как диагностические и создавались путем экспертной оценки, анализа популяционных исследований и клинических случаев. Они подразумевали 4 категории достоверности диагноза (табл. 2.1). Классический (classical) РА требовал 7 критериев из 11, определенный (definite) – 5 критериев, вероятный (probable) – 3 критериев. Категория возможного (possible) РА определялась на основании отдельного набора из 5 критериев, шестым критерием был ирит, в настоящее время считающийся не характерным для РА; интересно, что сюда были включены повышенные значения СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), которые затем были использованы в последнем варианте критериев 2010 г. (см. ниже). Для диагноза требовалось не менее двух критериев; в целом «возможный» РА допустимо отождествить с современным понятием НДА. Кроме того, перечислялись 20 критериев исключения, наличие любого из которых ставило под сомнение диагноз РА.

Критерии 1958 г., несмотря на заметную архаичность, являются в полной мере диагностическими, поскольку:

1) отражают гетерогенность клинической картины и возможность разной степени достоверности диагноза;

2) включают достаточно полный (для своего времени, конечно) спектр диагностических процедур – от врачебного осмотра до анализа синовиальной жидкости и морфологического анализа синовиальной оболочки;

3) содержат конкретные рекомендации по дифференциальной диагностике (критерии исключения).

Критерии ARA 1958 г. применялись повсеместно около 30 лет (пересмотр 1966 г., так называемые Нью-Йоркские критерии, никогда не использовались широко) [21]. В то же время за этот период произошло много важных изменений, включая идентификацию новых заболеваний (таких как ревматическая полимиалгия) и групп болезней (таких как спондилоартропатии), которые ранее могли включаться в категории диагноза РА. Развитие клинической ревматологии шло по пути когортных исследований, что требовало более жестких рамок диагноза.

Следующий общепринятый вариант критериев РА был разработан ACR в 1987 г. [21] путем сравнительного анализа двух когорт больных по 262 пациента каждая: с РА и с другими ревматическими заболеваниями – остеоартрозом (ОА), системной красной волчанкой (СКВ), псориатическим артритом и др. Результатом стал общеизвестный сейчас набор из 7 критериев (табл. 2.2), при наличии 4 из которых пациент может быть классифицирован как имеющий РА. Эти критерии были названы классификационными, они были призваны, помимо работы с конкретными больными, четко определять группы пациентов в клинических исследованиях и публикациях [21], и в этой роли они прекрасно себя зарекомендовали.

Фактически набор критериев представляет собой описание картины классического РА. Это привело к достаточно высокой специфичности каждого из критериев, но снизило их ценность для ранней диагностики. В настоящее время считается хорошо доказанным,

Таблица **2.1**

Диагностические критерии РА (ARA, 1958, по [19], с сокращениями)

Критерии РА *	Критерии возможного РА **	Критерии исключения
1. Утренняя скованность 2. Боль при движении или болезненность при надавливании по крайней мере в одном суставе (выявляемая врачом) 3. Припухлость (отек мягких тканей или выпот) по крайней мере в одном суставе (выявляемая врачом) 4. Припухлость еще одного сустава (период отсутствия суставной симптоматики между вовлечением суставов не больше 3 мес) 5. Симметричная припухлость суставов (выявляемая врачом), для проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставов может быть не абсолютной, дистальные межфаланговые суставы не учитываются 6. Подкожные узелки над костными выступами на разгибательных поверхностях, в околосуставных областях (выявляемые врачом) 7. Типичная для РА рентгенологическая картина (как минимум декальцификация костей в области пораженных суставов, но не только дегенеративные изменения); дегенеративные изменения не исключают РА 8. Положительный тест на РФ (любой метод, дающий положительный результат не более чем у 5% здоровых людей) 9. Рыхлый муциновый сгусток при исследовании синовиальной жидкости 10. Типичные морфологические признаки ревматоидного синовита 11. Типичные морфологические признаки ревматоидного подкожного узелка	1. Утренняя скованность 2. Болезненность или боль при движениях в суставах (выявляемая врачом) при наличии анамнеза сохранения или рецидивирования в течение как минимум 3 нед 3. Припухлость суставов при осмотре или в анамнезе 4. Подкожные узелки (выявляемые врачом) 5. Повышение СОЭ или уровня СРБ	1. Сыпь, типичная для СКВ («бабочка» и др.) 2. Высокая концентрация LE-клеток 3. Гистологические признаки узелкового полиартериита 4. Мышечная слабость и другие симптомы дерматомиозита 5. Достоверная склеродермия (не ограниченная склеродактилией) 6. Клиническая картина, характерная для ревматической лихорадки, с мигрирующим артритом, эндокардитом и др. 7. Клиническая картина, характерная для подагры, с острыми атаками артрита и др. 8. Тофусы 9. Клиническая картина, характерная для инфекционного артрита 10. Выделение туберкулезной палочки из сустава или гистологические признаки туберкулеза сустава 11. Клиническая картина, характерная для синдрома Рейтера 12. Клиническая картина, характерная для синдрома плечо–кисть 13. Клиническая картина, характерная для гипертрофической остеохондропатии при заболеваниях легких 14. Клиническая картина, характерная для нейроартропатии при неврологическом заболевании 15. Высокий уровень гомогентизиновой кислоты в моче 16. Гистологические признаки саркоидоза 17. Симптоматика миеломной болезни 18. Характерные проявления узловатой эритемы 19. Лейкоз или лимфома 20. Агаммаглобулинемия

Примечание. *Критерии 1–5 должны присутствовать не менее 6 нед. **Длительность суставных симптомов не менее 3 нед.

что классификационные критерии ACR 1987 г. являются недостаточно эффективными для диагностики РА в первые месяцы от появления симптоматики [22]. В частности, эти критерии совершенно не учитывают гетерогенность клинической картины и непригодны для применения у пациентов с НДА [6, 18]. В критериях ACR 1987 г. значительный удельный вес (2 критерия из 7) имеют редко встречающиеся на ранней стадии болезни симптомы – ревматоидные узелки и типичные рентгенологические изменения суставов.

Кроме этого, в условиях вариабельности клинических проявлений НДА и раннего РА при обследовании больных с ранним артритом особую роль играет иммунологическая

Таблица **2.2**

Классификационные критерии РА (ACR, 1987, по [21])

Критерий	Описание
1. Утренняя скованность	Утренняя скованность в суставах или околосуставных областях длительностью не менее 1 ч до максимального улучшения
2. Артрит трех и более суставных областей	Припухлость мягких тканей или выпот (но не костные разрастания), определяемые врачом, в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов
3. Артрит суставов кистей	Припухлость в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов
4. Симметричный артрит	Одновременное вовлечение одноименных суставных областей с обеих сторон из перечисленных в п. 2
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, располагающиеся над костными выступами, разгибательными поверхностями конечностей или околосуставными областями, определяемые врачом
6. Ревматоидный фактор	Положительный тест на РФ в сыворотке крови (методика должна давать положительный результат не более чем у 5% здоровых людей)
7. Рентгенологические изменения	Костные эрозии, значительный околосуставной остеопороз в пораженных суставах

Примечание. Критерии 1–4 должны сохраняться на протяжении не менее 6 нед.

диагностика. Именно наличие аутоантител, таких как РФ, демонстрирует принадлежность РА к аутоиммунным болезням. Внедрение в клиническую практику определения антител к цитруллинированным пептидам, в частности, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), стало существенным шагом вперед в ранней диагностике РА. Наличие АЦЦП имеет важнейшее значение в плане прогноза развития РА у больных НДА. Так, по данным НИИР РАМН [14], среди позитивных по РФ больных через 12 мес РА развился у 56%, среди серонегативных пациентов – у 44%, различия недостоверны ($p=0,105$), в то время как среди позитивных по АЦЦП больных через 12 мес РА развился у 70%, а среди негативных по АЦЦП – у 30%, различия высоко достоверны ($p<0,001$). Наши наблюдения подчеркивают важнейшее значение АЦЦП в диагностике РА, особенно на ранней стадии болезни.

Наблюдения когорт пациентов с ранним артритом [16, 23, 24] показали, что для значительной части больных с подозрением на РА диагностика представляет собой процесс, в котором раннее установление диагноза в значительной степени совпадает с определением прогноза. В целом, существующие сейчас представления о развитии РА могут быть сведены к нескольким основным принципам [14]:

1. У всех пациентов существует в начале заболевания период (ранняя стадия), когда клиническая картина сформирована не полностью и нозологическая принадлежность сомнительна, т. е. все либо подавляющее большинство больных проходят стадию НДА.

2. Нозологическая принадлежность и тяжесть течения заболевания определяются во время ранней стадии болезни под воздействием генетических, иммунологических и внешнесредовых факторов, поэтому данный период характеризуется потенциальной обратимостью (склонностью к спонтанной ремиссии) и возможностью наиболее эффективного воздействия патогенетической терапии на отдаленный исход.

3. По истечении ранней стадии формируется типичная картина быстро или медленно прогрессирующего хронического воспалительного заболевания (обычно РА), которое в дальнейшем развивается по известным закономерностям, характерным для данной патологии.

4. РА – чрезвычайно гетерогенное по клинической картине и скорости прогрессирования заболевание, поэтому целесообразно выделение следующих важнейших его признаков:

- персистирующий артрит,
- ассоциация с РФ и АЦЦП,
- тенденция к деструкции суставов (сужение суставной щели, эрозии).

5. Практический смысл ранней диагностики РА состоит в обосновании раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Эти принципы были положены в основу новых (2010) классификационных критериев РА, опубликованных недавно [25]. Новые критерии существенно отличаются от предыдущих (1987) по целому ряду принципиальных моментов.

- Впервые критерии РА создавались путем тесного сотрудничества двух крупнейших ревматологических ассоциаций мира – Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) что нашло отражение в названии – 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria.
- Критерии создавались не путем сравнительного анализа клинических характеристик больных с достоверным диагнозом РА и больных, достоверно не имеющих данной патологии, а путем сочетания экспертной оценки и статистического анализа.
- Новые критерии специально разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику.

Первоначальной целью группы экспертов было определить правила, по которым среди пациентов с недифференцированным синовитом можно:

1) идентифицировать группу с высоким риском хронизации и развития эрозивного процесса;

2) обосновать начало базисной терапии;

3) не исключать возможность применения у пациентов с длительно текущим заболеванием.

В результате работа над критериями заняла период с 2007 по 2009 г. и разделилась на три фазы:

– *фаза 1* – выделение клинико-лабораторных параметров, наиболее ценных в плане прогноза назначения БПВП у больных ранним НДА;

– *фаза 2* – основанная на консенсусе и клиническом подходе оценка значимости выделенных параметров;

– *фаза 3* – интеграция результатов первых двух фаз, определение системы подсчета и границы значений (cut off points), позволяющих говорить об определенном (definite) РА.

Новые критерии ориентированы в первую очередь на раннюю диагностику РА. Приоритетной задачей для авторов было выявление больных, нуждающихся в назначении БПВП. Поэтому в качестве признаков для обоснования диагноза выбирались, прежде всего, показатели, позволяющие зафиксировать наличие активного воспаления (припухлость и болезненность суставов, повышение СОЭ и уровня СРБ), а также неблагоприятные прогностические факторы (РФ, АЦЦП). Однако активность РА со временем меняется, и признаки, необходимые для подтверждения диагноза, в ходе лечения могут исчезать. Для того чтобы обеспечить преемственность диагностического процесса, авторы сформулировали дополнительные рекомендации, позволяющие верифицировать диагноз и на более поздних стадиях болезни. В результате система диагностики РА, разработанная совместно экспертами ACR и EULAR, включает, с одной стороны, набор классификацион-

ных диагностических критериев, а с другой – описание трех категорий больных, которые на момент осмотра не соответствуют диагностическим критериям, но у которых, тем не менее, может быть установлен достоверный диагноз РА.

Пожалуй, основной отличительной чертой новых критериев является отсутствие ограничений по длительности симптоматики. Теоретически при наличии соответствующих изменений диагноз может быть установлен уже в первые часы от начала болезни, что в принципе дает возможность лечить артрит как неотложное состояние.

Для того чтобы поставить диагноз РА по новым критериям, врач должен выполнить три условия.

Во-первых, необходимо найти у больного хотя бы один припухший сустав.

Во-вторых, следует исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов. Требуется дифференциальная диагностика с различными заболеваниями, такими как СКВ, псориатический артрит, подагра, в случае неясностей рекомендуется консультация ревматолога-эксперта.

В-третьих, нужно набрать как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента (табл. 2.3).

Основное место среди них занимает характеристика суставного статуса. Она основана на определении числа воспаленных суставов. При этом, в отличие от классификационых критериев ACR 1987 г., в качестве признаков, позволяющих зафиксировать наличие синовита, учитывается не только припухлость сустава, но и его болезненность при объективном исследовании. Оценка статуса больного в рамках новых критериев основана на выделении 4 категорий суставов (табл. 2.4).

Прежде всего, это суставы исключения (дистальные межфаланговые суставы, I запястно-пястные суставы и I плюснефаланговые суставы). Их изменения не принимаются во внимание, поскольку они характерны для остеоартроза. Вторая категория – крупные

Таблица **2.3**

Классификационные критерии РА ACR/EULAR (2010) [25]

Критерии	Баллы
A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании, 0–5 баллов)	
– 1 крупный сустав	0
– 2–10 крупных суставов	1
– 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
– 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
– >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
B. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
– Отрицательны	0
– Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
– Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
C. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
– Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
– Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
D. Длительность синовита (0–1 балл)	
< 6 нед	0
⩾6 нед	1

Таблица **2.4**

Категории суставов в критериях РА ACR/EULAR 2010 г. (по [25])

Суставы исключения: – не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов
Крупные суставы: – плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные
Мелкие суставы: – пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II–V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы
Другие суставы: – суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.)

суставы (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные), третья – мелкие суставы (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II–V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы). Наконец, четвертая категория – другие суставы. Это суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.).

Если у больного не более 10 воспаленных суставов и нет изменений мелких суставов, то учитываются только изменения крупных суставов. Если обнаружено не более 10 воспаленных суставов и есть изменения мелких суставов, то учитываются только изменения мелких суставов. Если поражены более 10 суставов и есть изменения хотя бы одного мелкого сустава, то учитывается поражение и крупных, и мелких, и других суставов.

Второе место по значимости занимают результаты тестов на РФ и АЦЦП. Учитываются наибольшие значения одного из этих показателей. Тест считается негативным, если его результат не превышает верхнюю границу нормы. Если результат превышает верхнюю границу нормы не более чем в 3 раза, он считается низкопозитивным и оценивается 2 баллами. Если результат превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, он считается высокопозитивным и оценивается 3 баллами. В случаях, если РФ оценивается не количественным тестом (только позитивный либо негативный), положительный результат считается низкопозитивным и оценивается 2 баллами.

Если у больного повышена СОЭ или уровень СРБ (или оба этих показателя), то к общей сумме может быть добавлен 1 балл. Определение длительности симптоматики проводится со слов больного. При этом учитывается продолжительность болей, припухлости и болезненности суставов, изменения которых обнаружены при объективном исследовании. Если симптоматика сохраняется не менее 6 нед, сумма баллов увеличивается на 1.

Особо выделяют три категории больных, которые не соответствуют критериям на момент осмотра, но которым, тем не менее, может быть установлен достоверный диагноз РА.

1. Больные, у которых имеются типичные для РА эрозии на рентгенограммах. Характерное для РА эрозивное поражение хорошо описано во множестве монографий, атласов и руководств, тем не менее однозначное определение «типичной для РА эрозии» до сих пор отсутствует. Поэтому для достоверной диагностики может потребоваться значительный личный опыт ревматолога и рентгенолога.

2. Больные со значительной давностью РА, которые ранее соответствовали диагностическим критериям этого заболевания.

3. Больные с ранней стадией РА, которые не соответствуют критериям на момент исходного осмотра, но начинают соответствовать им по мере развития заболевания в ходе последующего наблюдения. При недостаточном количестве баллов для диагноза РА оценка может проводиться повторно и кумулятивно (т. е. с учетом всех изменений, выявленных за период наблюдения).

Новые критерии 2010 г. представляют собой значительный шаг вперед, поскольку разработаны специально для ранней диагностики, основаны на сочетании статистических расчетов и экспертной оценки, включают такой важнейший показатель, как АЦЦП, а также взвешенную (по диагностической ценности) оценку характера поражения суставов (не только числа суставов, но и локализации) и в связи с этим позволяют диагностировать РА у ряда больных, нуждающихся в БПВП, которых ранее необходимо было относить к группе НДА. С другой стороны, имеется ряд моментов, вызывающих вопросы, в частности, в отношении риска гипердиагностики. Сюда можно отнести возможность установления диагноза по одному клиническому параметру (число припухших суставов) и длительности симптоматики (которая определяется по оценке больного), а также «по анамнезу»; необходимость проведения расширенной дифференциальной диагностики, которая на ранней стадии может быть затруднена. Данные вопросы должны быть разрешены при оценке результатов широкого практического применения новых критериев РА в практике.

Эксперты рабочей группы, создававшие новые критерии РА, специально отметили, что позиционируют их как «классификационные», а не «диагностические» критерии. Основной целью их создания было выделить из популяции пациентов с НДА подгруппу с наиболее высоким риском развития стойкого или эрозивного РА, которые могут быть включены в клинические исследования [25]. Эти же пациенты могут получить наибольшую пользу от раннего назначения БПВП. Тем не менее новые критерии могут использоваться с диагностической целью и могут быть востребованы для обоснования тех или иных назначений. Однако принятие данных критериев, как и любых других классификационных критериев, не ограничивает возможностей врача устанавливать диагноз, особенно в случаях необычных проявлений болезни, у пациентов, формально не соответствующих критериям, либо с помощью методик, не включенных в критерии.

С другой стороны, на сегодняшний день классификационные критерии ACR/EULAR являются единственным способом, позволяющим установить достоверный диагноз РА, поэтому их использование является необходимым как для научных исследований, так и для повседневной клинической практики. Конечно, стандартизованная методика диагностики не позволяет идентифицировать все возможные варианты РА, которые встречаются в практической работе [26]. Эксперты EULAR считают, что БПВП могут быть назначены и без формального подтверждения диагноза [27]. Достаточным основанием для применения таких медикаментов является угроза развития стойкого и/или эрозивного артрита. Признаками такой угрозы являются наличие припухших и болезненных суставов, повышение СОЭ, уровней СРБ, РФ, АЦЦП. Если картина заболевания не соответствует критериям, но имеются признаки, позволяющие говорить об угрозе развития стойкого и/или эрозивного артрита, то, согласно отечественной классификации РА, больному может быть установлен диагноз вероятного РА [28]. В тех случаях, когда больной соответствует классификационным критериям ACR/EULAR, устанавливается диагноз РА серопозитивного или РА серонегативного.

Следует особо подчеркнуть, что введение новой системы диагностики РА не требует пересмотра диагноза у тех больных, которым диагноз РА уже был установлен в соответствии с критериями ACR 1987 г. Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. должны использоваться только для диагностики новых случаев заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Ревматология: Национальное руководство. Под. ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5–7.
4. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? РМЖ 2002;10(22):1009–14.
5. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggresive? Br J Rheumatol 1995;34:87–90.
6. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:290–7.
7. Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2003;3:32–6.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ 2002;10(6):294–302.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. Клин фарм тер 2005;1:72–5.
10. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
11. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. В кн.: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания). Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004.
12. Каратеев Д.Е. Ревматоидная кисть. Consilium medicum 2005;7(2):83–7.
13. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. Рос мед вести 2007;4:24–7.
14. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. Науч-практич ревматол 2010;4 (Прил. 2):27–31.
15. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003;423(6937):356–61.
16. Van Aken J., van Bilsen J.H., Allaart C.F. et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. Clin Exp Rheumatol 2003;2(Suppl. 31):100–5.
17. Dixon W.G., Symmons D.P. Does early rheumatoid arthritis exist? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:37–53.
18. Van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dongen H. et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. Arthr Rheum 2007;56:433–40.
19. Ropes M.W., Bennett G.A., Cobb S. et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1956;7: 121–4.
20. Ropes M.W., Bennett G.A., Cobb S. et al. 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1958;9(4):175–6.
21. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
22. Harrison B.J., Symmons D., Barrett E., Silman A.J. The perfomance of the 1987 ARA classification criteria for the rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 1998;26:2324–30.
23. Van Aken J., van Dongen H., le Cessie S. et al. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. Ann Rheum Dis 2006;65:20–5.
24. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Тер арх 2008;80(5):8–13.
25. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69:1580–8.
26. Britsemmer K., Ursum J., van Schaardenburg D. Similar performance of new and old criteria for the diagnosis of RA in an early arthritis cohort in Amsterdam. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):469.
27. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007;66:34–45.
28. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2008;1:5–16.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 3 Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите

Е.Л. Насонов

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1–3].

Распространенность РА в популяции составляет 0,5–1,5% [4]. По официальной статистике, в России в 2002 г. зарегистрировано 280 тыс. пациентов с достоверным РА (260 тыс. взрослых и 20 тыс. детей и подростков), в том числе более 26 тыс. впервые заболевших. По нашим данным, частота РА значительно выше и составляет около 800 тыс. человек (0,6%), что сопоставимо с распространенностью РА в США и странах Западной Европы [5]. Женщины заболевают чаще мужчин в 2–5 раз (соотношение женщин и мужчин составляет в среднем 1:2,5–1:3). РА может возникать в любом возрасте, наиболее часто – в промежутке от 40 до 50 лет. Жизненный риск развития РА в США составляет 3,6% (1 случай на 28 человек) у женщин и 1,7% (1 случай на 58 человек) у мужчин [6]. Высокая частота РА выявлена у родственников больных первой степени родства (особенно у лиц женского пола), у которых риск развития РА в 3–5 раз выше, чем в популяции. В этой категории жизненный риск развития РА составляет 18% (1 случай на 6 человек) у женщин и 8,5% (1 случай на 12 человек) у мужчин [7].

В первом десятилетии XXI в. в расшифровке механизмов развития и подходов к фармакотерапии РА достигнут значительный прогресс. По современным представлениям, развитие РА можно условно подразделить на несколько стадий [2, 3, 8] (рис. 3.1, с. 327). Предполагается, что у генетически предрасположенных индивидуумов факторы внешней среды активируют потенциально патогенные иммунные реакции, приводящие к гиперпродукции аутоантител (ревматоидные факторы – РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП). Действительно, эти аутоантитела, а также увеличение концентрации широкого спектра биомаркеров воспаления, выявляются в сыворотках «условно» здоровых людей до клинической манифестации болезни [9–11]. Впоследствии под влиянием неспецифических (триггерных) факторов (например, таких как травма, инфекция и, особенно, курение) развивается каскад специфических патологических иммунных реакций, имеющих тропизм к компонентам сустава, определяющих развитие хронического синовиального воспаления и костной деструкции. Основу патогенеза РА представляют сложным сочетанием дефектов Т-клеточной иммунорегуляции и В-клеточной толерантности, приводящим к преобладанию синтеза «провоспалительных» медиаторов (фактор некроза опухоли α – ФНО α, интерлейкины – ИЛ – 6, 1, 17, 21, 23, 33 и др.) над «антивоспалительными» (ИЛ 10 и др.). Активация аутореактивных В-клеток связана с гиперпродукцией В-клеточного цитокина BAFF (B-cell-activating factor) и APRIL (a proliferating-inducing ligand) [12]. Определенное значение имеет и нарушение синтеза адипоцитокинов, определяющих связь между активацией жировой ткани,

метаболическим синдромом и воспалением суставов. В качестве одного из ключевых этапов иммунопатогенеза РА рассматривается экспансия особой субпопуляции Т-лимфоцитов, так называемых Th17-клеток, синтезирующих ИЛ 17А, который обладает выраженной провоспалительной и деструктивной активностью [13]. Экспансия Th17-клеток сочетается с дефектом Т-регуляторных лимфоцитов, в норме подавляющих развитие иммуновоспалительных аутоиммунных реакций [14]. Патогенетические стадии прогрессирования РА хорошо соответствуют клинической эволюции болезни, которая вначале протекает бессимптомно или проявляется неспецифическими болями в суставах (артралгии), а затем переходит в стадию раннего (или недифференцированного) артрита (НДА). В свою очередь НДА может трансформироваться в классический РА (быстро прогрессирующий и медленно прогрессирующий) или, очень редко, завершиться спонтанной ремиссией (глава 2). При этом уже на ранней стадии РА наблюдается увеличение риска перечисленных выше коморбидных заболеваний. В настоящее время выделяют две основные формы РА: серопозитивный по РФ и/или АЦЦП, генетически связанный с носительством определенных аллелей HLA-DR (0401, 0404) и серонегативный РА. Примечательно, что ведущим фактором, ассоциирующимся с серопозитивным по АЦЦП субтипом РА и, вероятно, провоцирующим его развитие, является курение, индуцирующее цитруллинирование белков и синтез АЦЦП. Данные, касающиеся роли В-клеток в патогенезе РА, детально рассмотрены в главе 1.

Прогресс в лечении РА связан с двумя обстоятельствами. Во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить активную, тщательно контролируемую (tight control) терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта болезни [15–17]. Во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют ведущие звенья иммунопатогенеза РА [18–23]. Все это вместе взятое привело к изменению стратегической цели терапии РА – достижение ремиссии [24] – и нашло свое отражение в разработке новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [25]. Прогресс клинической ревматологии, наряду с достижениями молекулярной биологии и иммунофармакологии, позволяет вплотную подойти к реализации концепции персонифицированной терапии РА [26–28].

Эффективность ритуксимаба (РТМ) при развернутом РА

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) [29–36], их метаанализ [37–44], а также опыт применения РТМ в клинической практике, в том числе данные национальных регистров [45–53], свидетельствуют о высокой эффективности РТМ (в комбинации с МТ) в отношении как клинических проявлений, так и влияния на качество жизни пациентов при развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам ФНО α, и при раннем РА. РТМ является единственным препаратом, для которого доказан антидеструктивный эффект у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами ФНО α [54, 55].

По сравнению с другими ГИБП, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение 6 мес и более [56, 57], что нашло свое отражение в Международных [58–60] и Российских [16] рекомендациях, касающихся тактики применения РТМ при РА. В настоящее время лечение РТМ получают более 100 000 пациентов, страдающих РА.

Общая характеристика пациентов, включенных в эти РПКИ, и основные результаты суммированы в табл. 3.1 и 3.2.

Таблица **3.1**

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в основные РПКИ комбинированной терапии РТМ и МТ при РА

Параметры	Edwards C.W. [29]	DANCER [30]		MIRROR [33]		SERENE [32]		REFLEX [31]	IMAGE [35]	
	РТМ 1000 (n=40)	РТМ 500 (n=124)	РТМ 1000 (n=192)	РТМ 500 (n=134)	РТМ 1000 (n=93)	РТМ 500 (n=167)	РТМ 1000 (n=170)	РТМ 1000 (n=308)	РТМ 500 (n=249)	РТМ 1000 (n=250)
Возраст, годы	54	51	51	54	51,3	52	51	52	48	48
Женщины, %	75	83	80	82	83	80	81	81	82	85
Длительность болезни, годы	12	11,1	10,8	9,0	7,7	7,1	6,6	12,4	0,99	0,92
БПВП в анамнезе, среднее число	2,5	2,5	2,5	2,0	1,8	1,2	1,1	2,6		
Ингибиторы ФНО в анамнезе, %		33	28	28	25			100		
ЧПС	23	22	22	18	20	19	20	23	22	22
ЧБС	32	33	32	31	33	27	29	34	34	33
РФ-позитивность, %				71	69	75	74	79	87	85
СРБ, мг/л	29	32	30	21	22			37	34	30
СОЭ, мм/ч	53	45	41	47	45			48		
DAS 28-СОЭ	6,8	6,8	6,7	6,7	6,7	5,8	5,9	6,9	7,1	7,0

Примечание. ПЛ – плацебо; DANCER – **D**ose-ranging **A**ssessment: i**N**ternational **C**linical **E**valuation of **R**ituximab in RA; REFLEX – **R**andomised **E**valuation o**F** **L**ong-term **E**fficacy of ritu**X**imab in RA; SERENE – **S**tudy **E**valuating **R**ituximab`s **E**fficacy in methotrexate i**N**adequate r**E**sponders; MIRROR – **M**ethotrexate **I**nadequate **R**esponders **R**andomised study **O**f **R**ituximab; IMAGE – **I**nternational study in **M**ethotrexate n**A**ive subjects investi**G**ating rituximab **E**fficacy.

В первое РПКИ РТМ вошли 161 пациент с РА, активным несмотря на лечение БПВП, включая МТ (>10 мг/нед в течение 4 нед и более) до начала исследования [29]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: группа 1 – только МТ (>10 мг/нед); группа 2 – только РТМ (1000 мг 2 раза – в 1-й и 15-й дни); группа 3 – РТМ в той же дозе в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ; 750 мг в 3-й и 17-й дни); группа 4 – РТМ и МТ. Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) в течение первых 17 дней исследования (общая доза 910 мг: метилпреднизолон – МП – внутривенно 100 мг/сут в 1, 3, 15 и 17-й дни в сочетании с преднизолоном перорально 60 мг/сут со 2-го по 4–7-й день и 30 мг/сут с 8-го по 14-й день). У пациентов, получавших комбинированную терапию, эффективность лечения (число пациентов с ответом ACR 50) была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ ($p<0,005$). По ACR 20 у пациентов всех трех групп, получавших РТМ, эффективность была выше, чем на фоне монотерапии МТ ($p=0,025–0,001$). Наиболее высокая эффективность (ACR 70) имела место у пациентов, получавших РТМ и МТ ($p=0,048$ по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ). Только у 5% пациентов, леченных МТ, по сравнению с 20% пациентов, получавших РТМ, имел место хороший эффект по критериям EULAR. Число пациентов, не отвечающих на терапию (снижение DAS <0,6 или DAS 28 >3,7), составило соответственно 50% в группе, получавшей МТ, и 18% – РТМ. К 48-й неделе в группах пациентов, получавших РТМ, эффект ACR 50 был существенно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ ($p=0,002$). Уста-

Таблица **3.2**

Эффективность РТМ при РА по данным рандомизированных контролируемых исследований

Авторы, исследования	Лечение (число больных)	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
		6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Развернутый активный РА, несмотря на лечение МТ (10–30 мг/нед)							
Edwards C.W. et al. [29]	МТ (n=40)	38	20	13	5	5	0
	РТМ 1000 мг (n=40)	65*	33	33	15	15	10
	РТМ 1000 мг + ЦФ (n=41)	76**	49*	41*	27*	15	10
	РТМ 1000 мг + МТ (n=40)	73**	65***	43*	35**	23*	15*
Emery P. et al. [30] – DANCER	РТМ 500 мг + МТ (n=123)	55***	67	33***	42	13*	20
	РТМ 1000 мг + МТ (n=122)	54***	59	34***	36	20***	17
	ПЛ + МТ (n=122)	28	45	13	20	5	8
Emery P. et al. [32] – SERENE	РТМ 500 мг + МТ (n=167)	55****	56	26****	33	9	13
	РТМ 1000 мг + МТ (n=170)	51****	58	26****	34	10	14
	ПЛ + МТ (n=172)	23		9		5	
Развернутый активный РА с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α и/или МТ							
Cohen S.B. et al. [31] – REFLEX	РТМ 1000 мг + МТ (n=298)	51****	51	27****	34	12****	14
	ПЛ + МТ (n=201)	18	33	5	5	1	4
Rubbert-Roth A. et al. [33] – MIRROR	РТМ 500/500 мг + МТ (n=134)		64		39		20
	РТМ 500/1000 мг (n=119)		64		39		19
	РТМ 1000/1000 мг (n=93)		72		48		23
Ранний активный РА у пациентов, не получавших МТ							
Tak P.P. et al. [35] – IMAGE	РТМ 500 мг + МТ (n=249)		77*		59****		42****
	РТМ 1000 мг + МТ (n=250)		80****		65****		47****
	ПЛ + МТ (n=249)		64		42		25

Примечание. *p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001; ****p<0,0001.

новлено, что лечение РТМ приводило к быстрому и стойкому снижению титров РФ, а также CD19+ клеток. Примечательно, что, несмотря на снижение числа В-лимфоцитов, существенного уменьшения концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) у пациентов, получавших РТМ, не отмечено.

В РПКИ DANCER (**D**ose-ranging **A**ssessment: i**N**ternational **C**linical **E**valuation of **R**ituximab in RA) [30] вошли пациенты с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым/тяжелым РА, которые были резистентны по крайней мере к одному БПВП (в том числе МТ) или ингибиторам ФНО α (27–32%). Больные были разделены на три группы, одна из которых получала монотерапию МТ (n=149), а две другие – комбинированную терапию МТ и РТМ в различных дозах: 500 мг дважды (РТМ 500; n=124) и 1000 мг дважды (РТМ 1000; n=192). Кроме того, специально исследовалась эффекты премедикации ГК. Установлено, что комбинированная терапия МТ и РТМ достоверно эффективнее монотерапии МТ. Ответ ACR 20 имел место у 28% пациентов в группе монотерапии МТ и у 54–55% пациентов, получавших РТМ, ответ ACR 50 – соответственно у 13; 33 и 34% пациентов, а ACR 70 – у 5; 13 и 20% (p=0,029 и p<0,001). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших курс РТМ 500 и РТМ 1000, не отмечено. Премедикация ГК перед инфузией РТМ не влияла на эффективность, но снижала частоту посттрансфузионных реакций.

В РПКИ REFLEX (**R**andomised **E**valuation o**F** **L**ong-term **E**fficacy of rituX**i**mab in RA) были включены пациенты (n=520) с неэффективностью (или непереносимостью) по крайней мере одного ингибитора ФНО α [31]. Больные были рандомизированы на две группы. В первую вошли 308 пациентов, получавших курс РТМ 1000 в комбинации с МТ, а во вторую (n=209) – плацебо (ПЛ) и МТ. Средняя доза МТ составила в сравниваемых группах соответственно 16,4 и 16,7 мг/нед. Число неэффективных ингибиторов ФНО α было одинаково: один ингибитор ФНО α – 60%, два – 31%, три – 9%. Среди неэффективных ингибиторов ФНО α чаще применяли инфликсимаб (ИНФ) – 71 и 81%, реже этанерцепт (ЭТЦ) – 55 и 50% – и адалимумаб (АДА) – 23 и 18%. Через 24 нед в группе получавших РТМ у значительно большего числа пациентов был отмечен клинически значимый эффект по критериям ACR (см. табл. 3.2). Умеренный эффект по критериям EULAR получен у 50% пациентов в основной и у 20% пациентов в контрольной группе, хороший эффект – соответственно у 15 и 2% пациентов, низкая активность (DAS 28 <3,2) – у 15 и 2%, а ремиссия – у 9% в основной группе и ни у кого в контроле. Различия по частоте хорошего/умеренного эффекта (65% против 22%) было достоверным (p<0,0001). Различия в клинической эффективности между группами пациентов, получавших РТМ и ПЛ, были достоверны по ACR 20 – через 8 нед, по ACR 50 – через 12 нед, по ACR 70 – через 16 нед, по средней динамике DAS 28 – с 8-й недели (p<0,0001 во всех случаях). Через 24 нед снижение DAS 28 составило в группе РТМ 1,9, а в группе плацебо – 0,4 (p<0,0001). Отмечена статистически достоверная положительная динамика всех компонентов критериев ACR, включая ЧПС (-10,4 против -2,6), ЧБС (-14,4 против -2,7), общую оценку состояния по мнению пациента (-26,0 против -5,3) и врача (-29,5 против -6,2), выраженность боли по мнению пациента (-23,4 против -2,5). Кроме того, курс РТМ ассоциировался с достоверной положительной динамикой лабораторных показателей, таких как СОЭ (-18,5 мм/ч против -4,1 мм/ч) и уровень С-реактивного белка – СРБ (-21 мг/л против 0). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффект РТМ выше у пациентов с предшествующей неэффективностью одного ингибитора ФНО α, чем двух и более ингибиторов ФНО α. Однако сходная тенденция отмечена и у пациентов, получавших ПЛ. Так, на фоне РТМ эффект по ACR 20/50/70 у пациентов с неэффективностью одного ингибитора ФНО α составил 58; 30 и 14%, с неэффективностью двух-трех ингибиторов ФНО α – 42; 22 и 10%, а в группе пациентов, получавших ПЛ, – 21; 7; 1% и 14; 3; 3% соответственно. Таким образом, лечение РТМ эффективно у пациентов с резистентностью к ингибиторам ФНО α как классу препаратов.

В РКИ SERENE (**S**tudy **E**valuating **R**ituximab's **E**fficacy in methotrexate i**N**adequate r**E**sponders) [32], целью которого было изучение эффективности разных доз РТМ, было включено 512 пациентов с активным РА, резистентным к терапии МТ, которые не получали ГИБП. Пациентов рандомизировали (1:1:1) на три группы: 167 пациентов получали курс РТМ 500, 170 пациентов – РТМ 1000 и 172 пациента – ПЛ. Перед каждой инфузией проводилась премедикация МП. Через 24 нед пациентам, не достигшим ремиссии (DAS 28 >2,6), проводили второй курс РТМ, оценка эффективности осуществлялась через 48 нед. Критериями включения в исследование были активный РА (более 8 болезненных и припухших суставов, увеличение уровня СРБ >6 мг/л или СОЭ >28 мм/ч), неэффективность предшествующей терапии МТ (10–25 мг/нед). Установлено, что курс как РТМ 500, так и РТМ 1000 достоверно эффективнее ПЛ по ACR 20/50, в то время как по ACR 70 различия между группами были статистически не достоверны. При использовании курсов РТМ 500 и РТМ 1000 отмечено статистически значимое улучшение отдельных показателей критериев ACR (p≤0,0007 во всех случаях) и снижение средних значений индекса DAS 28 (соответственно -1,76, -1,69 и -0,76; p<0,0001). Число пациентов, до-

стигших низкой активности (DAS 28 <3,2), в группе РТМ 500 составило 17,5%, РТМ 1000 – 12,4%, а в группе ПЛ – только 4,7% (p<0,01–0,05). Частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6) достигла в сравниваемых группах 9,6; 9,4 и 2,3% (p<0,01). Через 48 нед около 90% пациентов получили второй курс РТМ (большинство до 30 нед). После второго курса РТМ отмечено сохранение или умеренное нарастание эффекта независимо от дозы препарата. Так, эффективность по критериям ACR 20 после второго курса РТМ 500 составила 55,7%, а РТМ 1000 – 57,6%, по ACR 50 – 32,9 и 34,1% и по ACR 70 – 12,6 и 13,5%. В то же время при анализе результатов терапии по критериям EULAR второй курс РТМ 500 и РТМ 1000 был эффективнее первого. Если после первого курса число пациентов с низкой активностью составило 17,5% (РТМ 500) и 12,4% (РТМ 1000), то после второго курса – соответственно 20 и 24,3%, однако число пациентов в ремиссии осталось на прежнем уровне (9–11%). В то же время число пациентов с хорошим эффектом в группе РТМ 1000 увеличилось в 2 раза – с 11,8 до 20,6%, а в группе РТМ 500 осталось без изменений (17,4 и 19,8%).

В РКИ MIRROR (**M**ethotrexate **I**nadequate **R**esponders **R**andomized study **O**f **R**ituximab) было включено 378 пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ [33]. Целью этого исследования была оценка эффективности двух курсов РТМ в разных дозах. Пациенты были рандомизированы на три группы. В группу 1 вошли пациенты (n=134), получившие 2 курса РТМ 500/500 мг, в группу 2 (n=119) – РТМ 500/1000 мг и в группу 3 (n=93) РТМ 1000/1000 мг. Через 48 нед достоверных различий по эффективности (критерии ACR и EULAR) в сравниваемых группах пациентов отмечено не было, за исключением умеренного нарастания числа пациентов с хорошим/умеренным эффектом в группе получивших стандартный курс РТМ 1000/1000 (89% против 73% в группе РТМ 500/500 и 72% РТМ 500/1000; p=0,049) и числа пациентов, достигших ремиссии (DAS 28 <2,6): РТМ 500/500 – 9%, РТМ 500/1000 – 13%, РТМ 1000/1000 – 19% (различия статистически не достоверны). При более детальном анализе полученных данных было установлено, что у не ответивших (не достигших эффекта ACR 20) на первый курс РТМ второй курс ассоциировался с положительным клиническим эффектом (ACR 20) соответственно у 44% (РТМ 500/500), 36% (РТМ 500/1000) и 46% (РТМ 1000/1000) пациентов через 48 нед. В свою очередь, среди ответивших на первый курс после второго курса РТМ отмечено сохранение (или увеличение) эффективности у 65–78% независимо от дозы РТМ. Не выявлено различий в эффективности терапии (ACR 20) в зависимости от применения ингибиторов ФНО α в прошлом (65% у леченных ингибиторами ФНО α, 67% у пациентов, не получавших эти препараты). Сходные данные получены при сравнении эффективности по ACR 50, ACR 70 и критериям EULAR. Отмечена тенденция к более выраженному эффекту терапии высокими дозами препарата (РТМ 1000/1000) по сравнению с РТМ 500/500. Так, число пациентов, достигших эффекта ACR 50, составило в сравниваемых группах 52 и 33%, ACR 70 – 24 и 18%, а число пациентов с умеренным и хорошим эффектом (по критериям EULAR) – 88 и 73%. Однако эти различия были статистически не достоверны (p>0,05 во всех случаях).

В РКИ SUNRISE (**S**tudy for **UN**derstanding **RI**tuximab **S**afety and **E**fficacy), в которое было включено 559 пациентов с РА, резистентных к БПВП и ингибиторам ФНО α, оценивались эффективность и безопасность двух последовательных курсов РТМ по сравнению с одним курсом [34]. Все пациенты получали стабильную дозу МТ, на фоне которого был назначен курс РТМ 1000. Через 24 нед у 42 пациентов была достигнута ремиссия (DAS 28 <2,6), а остальные (n=475) были рандомизированы на две группы (2:1). Пациенты группы 1 (n=318) получали второй курс РТМ 1000, а группы 2 – ПЛ (n=157). Через 48 нед эффективность терапии была выше при назначении РТМ,

чем ПЛ, по динамике индекса DAS 28 (-1,9 против -1,5; p=0,0058) и по ACR 20 (53,5% пациентов против 44,6%; p=0,02). Однако достоверных различий между группами по другим критериям эффективности не отмечено: ACR 50 – соответственно 29 и 26%; ACR 70 – 14 и 13%, хороший эффект по критериям EULAR – 20,8 и 18,5%, умеренный эффект – 47,5 и 42,7%, низкая активность (DAS 28 <3,2) – 21,1 и 18,5% и ремиссия (DAS 28 <2,6) – 10,4 и 8,9%. Предполагается, что это связано с длительным сохранением эффекта после первого курса РТМ у многих пациентов, получавших в период второго курса ПЛ. В то же время у пациентов с клиническим эффектом после первого курса вероятность сохранения эффекта после второго курса РТМ была достоверно выше, чем при применении ПЛ, а у пациентов без клинического эффекта – не отличалась от ПЛ. Так, например, у ответивших на первый курс РТМ эффективность второго курса (ACR 20) в группе ПЛ составила 59%, а в группе РТМ – 75% (p=0,016; ОШ=2,09), ACR 50 – 48 и 64% (p=0,081; ОШ=2,03), ACR 70 – 29 и 60% (p=0,037; ОШ=4,09), а у не ответивших – 31 и 36%; 18 и 20%; 10 и 11% соответственно (p>0,05 во всех случаях). У ответивших на лечение индекс DAS 28 уменьшился после второго курса РТМ на 2,7, а в группе ПЛ – на 2,1 (p=0,003), а у не ответивших – соответственно на -1,2 и -1,2 (p=0,94). Сходные данные получены и в отношении отдельных компонентов критериев ACR: числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), общей оценки эффективности терапии (по мнению врача) и выраженности боли. Важно, что повторный курс терапии РТМ не приводил к нарастанию частоты побочных эффектов, в том числе любых (70,6% против 76,8%), серьезных (6,9% против 7,1%), инфекционных осложнений (37,5% против 38,1%) и тяжелых инфекционных осложнений (2,2% против 1,9%).

Таким образом, у пациентов с клиническим эффектом первого курса (через 24 нед) повторный курс РТМ увеличивает вероятность сохранения (и нарастания) клинического эффекта через 48 нед и снижает риск развития обострения.

Применение РТМ при раннем РА

Как уже отмечалось, современные принципы фармакотерапии РА основаны на раннем назначении БПВП и, при необходимости, ГИБП. Теоретическим обоснованием для применения РТМ при раннем РА являются данные о выраженной активации В-клеток в дебюте заболевания и на стадии НДА [61–63].

Изучению эффективности РТМ при раннем РА посвящено РПКИ (фаза III) IMAGE (**I**nternational study in **M**ethotrexate n**A**ive subjects investi**G**ating rituximab **E**fficacy) [35, 36]. Целью исследования, ***в котором активное участие принимали несколько ревматологических центров России***, было изучение клинической эффективности, влияния на прогрессирование деструкции суставов и безопасности РТМ в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним активным РА, не получавших МТ.

В исследование было включено 755 пациентов с относительно ранним РА (длительность от 8 нед до 4 лет) высокой активности (ЧБС/ЧПС ⩾8, СРБ >1,0 мг/дл) и с более чем одной эрозией в суставах (у РФ-негативных пациентов). Около 70% пациентов до включения в исследование не получали БПВП. Около 40% принимали низкие дозы ГК, а около 70% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы 2. Пациенты были рандомизированы на три группы: 249 пациентов получали МТ и ПЛ, 249 – РТМ 500 мг и МТ и 250 – РТМ 1000 мг и МТ. Лечение МТ начинали с дозы 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы (в течение 8 нед) до 20 мг/нед в случае удовлетворительной переносимости. У пациентов с DAS 28 ⩾2,6 через 24 нед допускался повторный курс РТМ, который был назначен примерно 80% пациентов в среднем через 30 нед.

Через 52 нед эффективность терапии в группах пациентов, получавших РТМ, была достоверно выше, чем в группе ПЛ, по всем основным клиническим параметрам (табл. 3.3). Более выраженное снижение абсолютного значения индекса DAS 28 в группах пациентов, получавших РТМ, отмечено уже через 8 нед и нарастало к концу 52-й недели. Анализ результатов 2-летнего наблюдения свидетельствует о длительном сохранении и нарастании эффективности комбинированной терапии РТМ и МТ по сравнению с монотерапией МТ.

При этом комбинированная терапия МТ и РТМ не приводит к нарастанию частоты нежелательных реакций, в том числе инфекционных осложнений, по сравнению с монотерапией МТ.

В отсутствие специальных сравнительных исследований особый интерес представляет сопоставление данных исследования IMAGE и РПКИ других ГИБП при раннем РА [64–67]. По демографическим характеристикам пациенты, включенные в исследование IMAGE и РПКИ других ГИБП, не различались. Более того, активность РА в исследовании IMAGE была выше, чем в других исследованиях (табл. 3.4). Как видно из табл. 3.5, при раннем РА РТМ эффективнее абатацепта (АБЦ) и ИНФ и не отличается от АДА и ЭТЦ. Различия в динамике прогрессирования деструкции суставов, как и в частоте побочных эффектов, отсутствовали.

Таким образом, РТМ может рассматриваться как перспективный препарат для лечения не только развернутого РА, резистентного к БПВП и ингибиторам ФНО α, но и раннего РА.

Влияние РТМ на прогрессирование деструкции суставов

Важным доказательством патогенетического эффекта комбинированной терапии РТМ и МТ при РА, продемонстрированным в исследованиях REFLEX и IMAGE, является способность замедлять прогрессирование деструкции суставов в большей степени, чем монотерапия МТ. Для оценки антидеструктивного эффекта в обоих исследованиях использовался метод Sharp в модификации Genant. Оценку проводили до назначения терапии, через 56 нед и через 104 нед. Количественные характеристики рентгенологических изменений включали определение средних значений суммарного показателя Sharp–Genant, показателя количества эрозий и показателя сужения суставных щелей, а также пропорции распределения больных РА с прогрессированием и отсутствием прогрессирования изменений при динамическом наблюдении. По данным исследования REFLEX, средняя отрицательная динамика общего счета Sharp–Genant (среднее значение) в группе РТМ 1000 составила 1,0, в то время как в группе ПЛ – 2,31 ($p=0,0005$), счета эрозий – 0,59 против 1,32 ($p=0,011$), а сужения суставной щели – 0,41 против 0,99 ($p<0,001$). Число пациентов, у которых не отмечалось прироста эрозий, также был достоверно выше среди получивших курс РТМ, чем ПЛ (61% против 52%; $p=0,049$), в то время как число пациентов без отрицательной динамики общего счета Sharp–Genant хотя и было выше в группе РТМ, чем ПЛ (53% против 46%), но эти различия были статистически не достоверны ($p=0,09$). Особый интерес представляют данные открытой фазы исследования REFLEX, свидетельствующие о сохранении антидеструктивного эффекта РТМ в комбинации с МТ в течение 2 лет наблюдения. В анализ были включены 468 пациентов (281 – группа РТМ и 187 – группа ПЛ), среди которых к концу наблюдения 165 из 281 (59%) пациента группы РТМ получили два или более повторных курсов РТМ, в то время как среди пациентов группы ПЛ – 154 из 187 пациентов (82%) получили хотя бы один курс РТМ, а 94 (50%) – два и более курсов. Только 33 (18%) пациента в группе ПЛ не получили повторного курса РТМ. Через 2 года (104 нед) ухудшение общего счета

Таблица **3.3.**

Эффективность РТМ по сравнению с плацебо по данным исследования IMAGE

Показатели	ПЛ + МТ (n=249) 1 год	ПЛ + МТ (n=249) 2 года	РТМ 500 + МТ (n=249) 1 год	РТМ 500 + МТ (n=249) 2 года	РТМ 1000 + МТ (n=250) 1 год	РТМ 1000 + МТ (n=250) 2 года
Критерии ACR, %:						
ACR 20	64	55	77*	75	80***	74
ACR 50	42	41	59***	60	65***	62
ACR 70	25	27	42***	42	47***	46
ACR 90	9	12	17*	31	16*	23
Выраженный клинический эффект (ACR 70 >6 мес), %	8	22	18*	39	21***	40,4
Эффективность (EULAR), %:						
хороший эффект	18	23	39***	44***	42***	48***
удовлетворительный эффект	53	50	43	48	44	44
эффект отсутствует	29	27	18	8	14	8
DAS 28 ⩽3,2 (низкая активность), %	20	25	40***	45	43***	48
DAS 28 ⩽2,6 (ремиссия), %	13	13	25**	34	31***	32,3
Снижение DAS 28 (абс. значение)	-2,06	-2,24	-3,05***	-3,38	-3,21***	-3,43

Примечание. Здесь и в табл. 3.5, 3.6: *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,0001.

Таблица **3.4**

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в РПКИ ГИБП при раннем артрите

Показатели	Ритуксимаб (IMAGE) [35]			Инфликсимаб (ASPIRE) [64]		Адалимумаб (PREMIER) [65]		Этанерцепт (COMET) [66]		Абатацепт (AGREE) [67]	
	ПЛ + МТ (n=249)	РТМ 500+ МТ (n=249)	РТМ 1000 + МТ (n=250)	ПЛ + МТ (n=282)	ИНФ + МТ (n=359)	ПЛ + МТ (n=257)	АДА + МТ (n=268)	ПЛ + МТ (n=263)	ЭТЦ + МТ (n=265)	ПЛ + МТ (n=253)	АБЦ + МТ (n=256)
Женщины, %	77	82	85	75	71	73,9	72	73	74	78,7	76,6
Средний возраст, годы	48,1	47,9	47,9	50	51	52,0	51,9	52,3	50,5	49,7	50,1
Средняя длительность болезни, годы	0,91	0,99	0,92	0,9	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,6	0,5
Длительность <2 лет, число больных	86	80	83								
Число пациентов, не получавших БПВП, %	70	72	69	65	71	69,5	67,5	76	82		
Прием ГК	48	47	44	38	37	35,4	35,8	50	49	34	37
ЧПС	20	22,4	21,6	22	21	22,1	21,1	17,6	17,1	21,9	22,9
ЧБС	32,7	34,0	33,2	34	32	32,3	30,7	24,8	25,1	30,8	31,3
СРБ, мг/дл	3,2	3,4	3,0	2,6	2,9	4,0	3,9	3,4	3,7	3,6	3,1
DAS 28	7,1	7,1	7,0			6,3	6,3	6,5	6,5	6,2	6,3
РФ-позитивные	87	87	85	71	71			70	67	96,8	96,1

Таблица **3.5**

Сравнительная эффективность ГИБП при раннем РА по данным РПКИ

Показатели	Ритуксимаб (IMAGE) [35]			Инфликсимаб (ASPIRE) [64]		Адалимумаб (PREMIER) [65]		Этанерцепт (COMET) [66]		Абатацепт (AGREE) [67]	
	ПЛ + МТ (n=249)	РТМ 500+ МТ (n=249)	РТМ 1000 + МТ (n=250)	ПЛ + МТ (n=282)	ИНФ + МТ (n=359)	ПЛ + МТ (n=257)	АДА + МТ (n=268)	ПЛ + МТ (n=263)	ЭТЦ + МТ (n=265)	ПЛ + МТ (n=253)	АБЦ + МТ (n=256)
Критерии ACR, %:											
ACR 20	64	77*	80***	53,6	62	63	73	67	86		
ACR 50	42	59***	65***	31,2	45,6	46	62	49	71	42,3	57,4
ACR 70	25	42***	47***	21,2	32,5	29	46	28	48	27,3	42,6
ACR 90	9	17*	16*	6,6						6,6	16,4
Выраженный клинический эффект (ACR 70 >6 мес), %	8	18*	21***								
Эффективность (EULAR), %:											
хороший эффект	18	39***	42***								
удовлетворительный эффект	53	43	44								
эффект отсутствует	29	18	14								
DAS 28 ⩽3,2 (низкая активность), %	20	40***	43***			27	49				
DAS 28 ⩽2,6 (ремиссия), %	13	25**	31***	15	21,2	21	43	28	50	23,1	41,4
Снижение DAS 28 (абс. значение)	-2,06	-3,05***	3,21***								

Sharp–Genant было достоверно меньше, чем в группе ПЛ (1,14 против 2,81; p<0,0001). Сходные данные были получены и в отношении счета эрозий (0,72 против 1,8; p<0,0001) и счета сужения суставной щели (0,42 против 1,0; p<0,005). Число пациентов без прогрессирования деструкции суставов было существенно ниже в группе РТМ (57%), чем в группе ПЛ (39%; p=0,0003). Сходные данные были получены и в отношении числа пациентов без отрицательной динамики счета эрозий (60% против 39%; p=0,0003). Важно, что в группе РТМ отмечено стабильное сохранение антидеструктивного эффекта в течение всего периода наблюдения (у 87% пациентов не отмечено прогрессирования деструкции суставов в течение 2-го года), в то время как в группе ПЛ у пациентов, которые в течение 2-го года начали лечение РТМ, отмечено замедление деструкции суставов по сравнению с 1-м годом, в течение которого они находились на монотерапии МТ.

По данным исследования IMAGE, через 52 нед в группе пациентов, получавших РТМ 1000 мг и МТ, отмечено достоверное снижение прогрессирования деструкции суставов по всем исследованным параметрам, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ (табл. 3.6). Комбинированная терапия РТМ 500 и МТ также замедляла деструкцию суставов, но в меньшей степени, чем РТМ 1000 (p=0,0369).

Особенности применения РТМ

В последнее время проведена серия дополнительных исследований открытой фазы, не только подтвердивших высокую эффективность и безопасность РТМ у больных РА, резистентных к терапии «стандартными» БПВП и ингибиторами ФНО α, но и соз-

Таблица **3.6**

Динамика рентгенологических изменений деструкции суставов по данным исследования IMAGE [35, 36]

Срок лечения, показатели	ПЛ + МТ (n=232)	РТМ 500 + МТ (n=239)	РТМ 1000 + МТ (n=244)
24 нед:			
– динамика общего счета Sharp–Genant (средняя)	0,701	0,580	0,328*
– число пациентов без прогрессирования общего счета Sharp–Genant, %	59	63	70*
52 нед:			
– динамика общего счета Sharp–Genant (средняя)	1,079	0,646	0,359**
– динамика счета эрозий (средняя)	0,738	0,453	0,233**
– число пациентов без прогрессирования общего счета Sharp–Genant, %	53	58	64*
104 нед:			
– динамика общего счета Sharp–Genant (средняя)	1,95	0,76	0,41***
– динамика счета эрозий (средняя)	1,32	0,50	0,23***
– число пациентов без прогрессирования общего счета Sharp–Genant, %	37,3	49,4	56,6***
– число пациентов без прогрессирования счета эрозий	38,2	52,7	58,6***

давших предпосылки для оптимизации применения препарата при этом заболевании. Поскольку РА – хроническое заболевание, возможность длительного подавления активности воспалительного процесса и прогрессирования деструкции суставов имеет решающее значение для уточнения истинного места того или иного препарата в лечении данного заболевания.

В связи со сказанным представляют интерес материалы открытой фазы этих РПКИ [29–31, 33, 56], в которой оценивались эффективность и безопасность повторных курсов терапии РТМ в группе пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α [57]. Критериями включения в открытую фазу были эффективность первого/второго курса РТМ (уменьшение ЧБС/ЧПС по крайней мере на 20%). Минимальный промежуток времени до назначения второго курса составил 24 нед, а последующих курсов – 16 нед (ЧБС/ЧПС >8 или мнение врача). Пациентам назначали курсы как РТМ 500, так и РТМ 1000 с обязательной премедикацией МП по стандартной схеме. Все пациенты продолжали получать МТ в дозе 10–25 мг/нед, стабильную дозу ГК (<10 мг/сут) и НПВП. Всего в анализ эффективности были включены 1324 пациента, получивших хотя бы один курс РТМ, 2 курса РТМ получили 867 пациентов, 3 курса – 431, 4 курса – 339, 5 курсов – 253. Установлено, что повторные курсы терапии РТМ не уступают по эффективности первому курсу терапии, а в определенной степени превосходят его (рис. 3.2, с. 328). Наиболее частыми побочными эффектами были легкие/умеренные инфузионные реакции, частота которых достоверно снижалась на фоне повторных курсов терапии.

Таким образом, данные открытой фазы РПКИ свидетельствуют об эффективности повторных курсов РТМ. Обычно повторные курсы РТМ проводились при обострении заболевания или в связи с недостаточным эффектом первого курса терапии (в среднем через 30–40 нед после первого курса) [57]. Ранее было показано, что обострение РА после

первого курса РТМ развивается примерно через 32 нед [69]. При этом чем ниже активность РА перед назначением повторного курса, тем выше его эффективность [70, 71].

Y. Teng и соавт. [72] сравнили два подхода к терапии РТМ (1000 мг дважды) у пациентов с РА, рефрактерных к ингибиторам ФНО α. В первой группе (n=39) РТМ назначали через 6 мес независимо от активности заболевания, а во второй (n=20) – в период развития обострения (по требованию). Через 48 нед достоверных различий эффективности терапии в сравниваемых группах не отмечено. Эффект по ACR 20 имел место у 64% пациентов в первой группе и у 53% пациентов во второй группе, по ACR 50 – соответственно у 28 и 18%, по ACR 70 – у 4 и 6% (p>0,05 во всех случаях). В то же время фиксированное назначение повторного курса РТМ ассоциировалось с тенденцией к более выраженному снижению DAS 28 (p=0,09), а среди не ответивших на первое введение РТМ достоверное улучшение имело место только у пациентов, получавших фиксированную схему лечения препаратом (p=0,028).

Важные результаты были получены при ретроспективном анализе результатов РПКИ и их открытой фазы [29, 30, 32, 33], целью которого было развитие концепции «лечения РА до достижения цели» (threat to target) [17] на примере терапии РТМ [73]. Было выделено две группы пациентов. Пациенты группы 1 (treating to target – лечение до достижения цели) проходили клиническое обследование каждые 24 нед и при увеличении DAS 28 >2,6 им назначали повторные курсы терапии РТМ. Пациенты группы 2 (treated as needed – лечение по требованию) получали повторные курсы РТМ через ⩾24 нед по усмотрению врача, но обязательно при увеличении ЧБС/ЧПС ⩾8 (из 68/66). В обеих группах пациентов повторные курсы назначались только при наличии эффекта после первого и/или второго курсов (снижение на 20% ЧБС и ЧПС или клинически значимое улучшение состояния пациентов, по мнению врача). Эффективность терапии в группе 1 была выше, чем в группе 2, в отношении всех анализируемых параметров в течение всего периода наблюдения. Например, частота выраженного клинического эффекта (сохранение эффекта ACR 70 дольше 6 мес) отмечена у 12,3% в группе 1 и только у 5,1% пациентов в группе 2, а длительность его составила 48 и 32 нед соответственно. Активность заболевания (DAS 28-СОЭ) перед каждым повторным курсом колебалась в первой группе от 4,6 до 4,9, а во второй – от 5,9 до 6,2 (p<0,001 во всех случаях). Частота обострения заболевания (увеличение DAS 28 >1,2) наблюдалась у 7–34% и 54–84 % соответственно (p<0,001). При этом контролируемая терапия РТМ не приводила к существенному нарастанию частоты побочных эффектов, в том числе инфекционных осложнений.

Очевидно, что оптимальное применение РТМ при РА непосредственно связано с тактикой лечения пациентов с недостаточной эффективностью первого курса терапии РТМ. Остается не ясным, представляют ли эти пациенты особый вариант РА, развитие которого не связано с патологической активацией В-клеток или с факторами, препятствующими реализации терапевтического эффекта РТМ. Важность этой проблемы особенно очевидна, если иметь в виду, что РТМ нередко назначается наиболее тяжелым пациентам с РА, у которых возможности фармакотерапии могут быть исчерпаны.

Данные, касающиеся эффективности повторных курсов РТМ у пациентов с недостаточной эффективностью первого курса, противоречивы. В исследование R.M. Thurling и соавт. [74] было включено 30 пациентов с активным РА (DAS 28 – 6,5), серопозитивным по РФ и АЦЦП. Все пациенты получали МТ (5–30 мг/нед) в течение последних 3 мес и более до включения в исследование (4 нед в стабильной дозе). 25 пациентов получили один и более ингибитор ФНО α, которые были отменены из-за развития побочных эффектов (в 5 случаях), неэффективности (в 17 случаях) или по обеим причинам (в 3 случаях). В течение последующих 12 мес пациентам с сохраняющейся активностью РА (DAS 28

⩾3,2), были назначены три повторных курса РТМ с интервалом 6 мес независимо от эффективности первого курса РТМ. В целом по группе после курса РТМ отмечено достоверное снижение DAS 28 с 6,5 до 5,0 ($p<0,0001$). При этом у 12 пациентов был отмечен эффект по EULAR (хороший у 5, умеренный у 7), у 8 пациентов эффект отсутствовал. Установлено, что повторные курсы РТМ не эффективны у пациентов, не ответивших на первый курс, в то время как у ответивших повторные курсы более эффективны, чем первый курс. Например, у ответивших на терапию значение DAS 28 уменьшилось с 6,5 до 4,4 (через 6 мес после первого курса) и до 3,8 (через 6 мес после второго курса).

Однако по данным других авторов, неэффективность первого курса РТМ не всегда ассоциируется с резистентностью ко второму курсу терапии [75]. В это исследование было включено 25 пациентов, у которых на фоне первого курса РТМ через 16 нед снижение активности (DAS 28) было меньше чем -1,2 («первичные не ответившие»). После второго курса снижение DAS 28 (-1,23±0,99) было достоверно более выражено, чем после первого курса (-0,75±0,29). Интересно, что эффективность второго курса РТМ была выше у АЦЦП-позитивных пациентов (DAS 28 -2,24), чем у АЦЦП-негативных (DAS 28 -1,14). В исследовании D.H. Yoo и соавт. [76] было установлено, что у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α, второй курс терапии РТМ весьма эффективен (через 48 нед), как у ответивших, так и у не ответивших на первый курс терапии (через 24 нед): ACR 20 – 100% против 66,7%, ACR 50 – 47,4% против 28,6%, ACR 70 – 15,8% против 14,3%, умеренный/хороший эффект по критериям EULAR – 70% против 85%. Более чем у половины (58,3%) пациентов, не ответивших на первый курс (критерии EULAR), наблюдалось снижение активности заболевания после второго курса РТМ.

Возможность преодоления резистентности к РТМ при раннем назначении повторного курса терапии продемонстрирована H. Bastion и соавт. [77]. Они ретроспективно проанализировали 39 пациентов с тяжелым РА, резистентным к предшествующей терапии БПВП и ГИБП, у которых были разнообразные внесуставные проявления РА и отдельные клинические проявления других аутоиммунных ревматических болезней. По результатам первого курса (через 4 мес) было выделено три группы пациентов: ответившие на терапию (n=19), не ответившие (n=14) и пациенты, которым второй курс РТМ назначали рано (через 3 мес после первого курса), главным образом из-за обострения РА или недостаточного эффекта (n=6). У ответивших после второго курса РТМ наблюдалось дальнейшее снижение активности болезни (DAS 28 с 5,82 до 3,8; $p<0,0002$), а также СОЭ и концентрации СРБ. У не ответивших также отмечено снижение индекса DAS 28 (с 5,1 до 3,4; $p<0,01$), но снижение СОЭ и уровня СРБ отсутствовало. Наконец, у пациентов, рано получивших второй курс терапии, отмечены выраженная положительная динамика DAS 28 (с 6,6 до 2,77; $p<0004$), нормализация СОЭ и содержания СРБ.

Важным шагом вперед с точки зрения научно обоснованной стратегии применения РТМ при РА явилось исследование S. Dass и соавт. [78], в котором впервые выявлена связь между выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью терапии РТМ. В этом исследовании для оценки количества В-клеток в периферической крови использовали метод высокочувствительной проточной цитофлюориметрии, позволяющей определять минимальное количество В-клеток в кровяном русле ($0,0001–0,0015 \cdot 10^9$/л), в то время как чувствительность стандартного метода находится в пределах $0,05 \cdot 10^9$/л [79]. Этот метод широко используется в онкогематологии для характеристики так называемой минимальной остаточной болезни (minimal residual disease) у пациентов со злокачественными формами хронического лимфолейкоза, в том числе для прогнозирования эффективности РТМ [80, 81]. В исследование было включено 60 пациентов с активным РА (среднее значение DAS 28 – 6,2), резистентных к ингибиторам ФНО α, которые получили стандарт-

ный курс РТМ 1000. Оказалось, что эффективность (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) первой инфузии РТМ (через 15 дней) была достоверно выше у пациентов с полной, чем с неполной деплецией В-клеток. Хороший/умеренный эффект (EULAR) через 3 мес в первой группе имел место у 83% пациентов, а во второй – у 59% (p=0,03), через 6 мес – у 96 и 74% (p=0,02), через 9 мес – у 82 и 43% (p=0,01) и через 12 мес – у 59 и 21% (p=0,01). Сходные данные были получены и при оценке динамики индекса DAS 28. У пациентов с полной деплецией В-клеток индекс DAS 28 через 9 мес снизился на -2,4, через 12 мес на -2,1, а с неполной деплецией – соответственно -1,5 и -0,9 (p=0,01 в обоих случаях). Средние значения индекса DAS 28 составили у пациентов с полной деплецией 4,1 (через 9 мес) и 4,3 (через 12 мес), а с неполной деплецией – 5,0 (p=0,005) и 5,3 (p=0,01). Примечательно, что эффективность терапии у пациентов, у которых полная деплеция В-клеток достигалась только после второй инфузии препарата, была такая же, как и у пациентов, у которых не было достигнуто деплеции как после первой, так и после второй инфузии. В другом исследовании этой же группы авторов было показано, что у не ответивших на первый курс РТМ эффективность терапии возрастает при назначении второго курса до репопуляции В-клеток [82]. В исследование было включено 158 пациентов с активным РА, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП, резистентных к двум и более БПВП (включая МТ) и ингибиторам ФНО α (62% пациентов). Все пациенты получили курс РТМ 1000, а 25 пациентов, не ответивших на первый курс, – второй курс РТМ 1000 в период до репопуляции В-клеток в периферической крови, но не ранее чем через 6 мес. В зависимости от деплеции В-клеток больные были разделены на две группы. В первую вошли 38 пациентов, у которых не была достигнута полная деплеция после первого курса РТМ, во вторую – 68 пациентов с полной деплецией В-клеток. Установлено, что у не ответивших на первый курс РТМ повторная инфузия препарата приводила к достоверному снижению числа В-клеток, по сравнению с их количеством после первого курса (p<0,0001). Это коррелировало с клиническим эффектом терапии: хороший/умеренный эффект по критериям EULAR имел место у 72%, хороший эффект – у 32%, а у 4 пациентов зарегистрировано развитие ремиссии. Кроме того, отмечено достоверное снижение индекса DAS 28 (p<0,001) и его индивидуальных компонентов, включая ЧБС, ЧПС, СРБ (p<0,05 во всех случаях).

Недавно данные о связи между выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью РТМ получили подтверждение в исследовании EXTRA [83]. Целью исследования являлась оценка эффективности дополнительного короткого курса РТМ через 4 нед у пациентов с РА с неполной деплецией В-клеток после первого курса терапии. В исследование были включены пациенты с активным РА (DAS 28 >3,2), несмотря на лечение МТ, которые получили стандартный курс лечения РТМ (1000 мг дважды). Пациенты с неполной деплецией В-клеток после рандомизации (1:1) получили дополнительную инфузию РТМ (1000 мг однократно) или ПЛ. Установлено, что введение РТМ приводит к более выраженной деплеции В-клеток, коррелирующей с увеличением эффективности терапии. Через 40 нед среди пациентов, получивших дополнительную инфузию РТМ (n=12), хороший/умеренный эффект по критериям EULAR отмечен у 92%, а через 48 нед – у 67%, в то время как среди пациентов, получивших плацебо (n=13), – у 54% (p=0,035) и 27% соответственно. При этом нарастания частоты побочных эффектов и снижения уровня IgG ниже нормы не отмечено.

Как уже отмечалось [60, 84], стандартный курс РТМ включает две инфузии препарата по 1000 мг с промежутком в 2 нед (РТМ 1000). Выбор этой дозы основывался на результатах исследования фазы IIb DANCER [30], в котором сравнивалась эффективность двух доз препарата: две инфузии по 1000 мг (РТМ 1000) и по 500 мг (РТМ 500). Однако,

по данным этого исследования, статистически достоверных различий по эффективности (ACR 20/50/70, хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) между курсами РТМ 500 и РТМ 1000 не отмечено. Курс РТМ 500 ассоциировался со статистически не достоверной тенденцией к менее выраженному эффекту ACR 70 (13% против 20%) и хорошему эффекту EULAR (14% против 28%) по сравнению с РТМ 1000. В последующих РПКИ также было установлено, что курс РТМ 500 весьма эффективен у многих пациентов и мало отличается от курса РТМ 1000 (табл. 3.7). В исследовании SERENE, в которое вошли пациенты с резистентностью к МТ, дозозависимого увеличения эффективности терапии выявлено не было [32]. При этом по эффективности (ACR 70) РТМ 500 и РТМ 1000 не отличались от ПЛ. В исследовании MIRROR отмечено статистически достоверное увеличение числа пациентов с хорошим/умеренным эффектом РТМ 1000 по сравнению с РТМ 500 (88% против 72%; $p<0,05$) и отсутствие различий по другим критериям эффективности [33]. Примечательно, что эти различия касались главным образом пациентов с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО α. В исследовании IMAGE у пациентов с ранним РА, не получавших МТ, различия между дозами касались только влияния на рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов [35]. По данным R. Martinez-Perez и соавт., РТМ 500 подавляет активность заболевания у пациентов с РА, резистентным к ингибиторам ФНО α ($n=27$) [89]. Через 6 мес активность РА (DAS 28) снизилась с 4,64 до 2,7, а ЧБС/ЧПС – с 9,75/7,5 до 6,0/1,25 ($p<0,005$).

Возникает закономерный вопрос: что определяет эффективность терапии РТМ и какова природа зависимости эффекта от дозы [90]? Одним из важных параметров, определяющих эффект РТМ, является выраженность деплеции лимфоцитов, однако во всех предыдущих исследованиях отмечена полная деплеция CD19+ В-клеток ($<0,01 \cdot 10^9$/л). Более того, четкой связи между продолжительностью деплеции В-клеток, последующим

Таблица **3.7**

Эффективность РТМ при РА в зависимости от дозы препарата

РПКИ	ACR 20	ACR 50	ACR 70	EULAR хороший/ умеренный эффект	EULAR хороший эффект	DAS 28 <3,2 (низкая активность)	DAS 28 <2,6 (ремиссия)
MIRROR [33]:							
– 500 мг дважды	64	39	20	73		23	9
– 500 и 1000 мг	64	39	19	72		17	13
– 1000 мг дважды	72	48	23	89*		27	19
SERENE [32]:							
– 500 мг дважды	54,5****	26,3***	9,0		17,4****	17,5**	9,6**
– 1000 мг дважды	50,6****	25,9****	10,0		11,8****	12,4*	9,4**
DANCER [30]:							
– 500 мг дважды	55***	33***	13*	73***	14***		
– 1000 мг дважды	54***	34***	20***	67	28***		
IMAGE [35]:							
– 500 мг дважды	77*	59****	42****		39****	40****	25***
– 1000 мг дважды	80****	65****	47****		42****	43****	31****
Vital E.M. [94]:							
– 500 мг дважды				63	32		
– 1000 мг дважды				73	31		

Примечание. *$p<0,05$; **$p<0,01$; ***$p\leqslant0,001$; ****$p\leqslant0,0001$.

восстановлением их уровня в кровяном русле и обострением РА не отмечено [29, 90–93]. Важные данные получены недавно E.M. Vital и соавт. [94], которые изучили связь между выраженностью деплеции В-клеток с использованием высокочувствительной проточной цитофлюориметрии и эффективностью низкой (РТМ 500) и стандартной (РТМ 1000) доз препарата. В этом исследовании было установлено, что через 2 нед РТМ 500 вызывает менее выраженную деплецию В-клеток, чем РТМ 1000. Однако в случае развития полной деплеции (иногда это наблюдалось после однократной инфузии РТМ 500) эффективность терапии не отличалась от стандартного курса РТМ 1000. В исследование вошли 21 пациент, получавший курс РТМ 500, и 73 пациента – РТМ 1000. Исследование деплеции В-клеток с использованием высокочувствительного метода проточной цитофлюориметрии проводили до введения РТМ, а затем на 2, 6, 14 и 24-й неделях. Наряду с определением абсолютного количества В-клеток (CD19+) исследовались типы В-клеток, которые классифицировались следующим образом: наивные В-клетки (CD19++CD27-), В-клетки памяти (CD19++CD27+) и пре-плазматические клетки (CD19+/-CD27++CD38++). Число клеток менее $0{,}0001 \cdot 10^9$/л через 2 нед рассматривалось как полная деплеция. На фоне лечения обеими дозами РТМ отмечено снижение активности болезни. В группе РТМ 500 через 6 мес индекс DAS 28 снизился с 5,93±0,80 до 4,01±1,78. Установлено, что на фоне лечения РТМ 500 уровень деплеции был менее выражен, чем при введении стандартной дозы РТМ. Через 2 нед полная деплеция имела место у 25% пациентов в группе РТМ 500 и у 48% пациентов в группе РТМ 1000 (p=0,083). При этом полная деплеция на фоне введения РТМ 500 ассоциировалась с исходно более низким уровнем плазмобластов. Отмечена четкая связь между развитием полной деплеции и эффективностью РТМ 500. Так, хороший эффект по критериям EULAR имел место у всех 4 пациентов с полной деплецией В-клеток и только у двух с неполной деплецией (p=0,0011).

Эти данные свидетельствуют о том, что у ряда пациентов с РА эффективность терапии РТМ может быть повышена путем модификации схемы назначения препарата. Применение высокочувствительной проточной цитофлюориметрии, позволяющей более точно оценить деплецию В-клеток, создает предпосылки для выбора дозы препарата, более строгой оценки показаний для повторных курсов РТМ и сроков их проведения, а следовательно, и повышения эффективности терапии.

Комбинированная терапия РТМ и лефлуномидом

Наряду с МТ, эффективным и относительно безопасным синтетическим БПВП является лефлуномид (ЛЕФ), который специально разрабатывался для лечения РА [95].

По химической структуре ЛЕФ – низкомолекулярное синтетическое производное изоксазола, которое в организме человека быстро трансформируется в активный метаболит – малононитриламид (А77 1726, или терифлуномид). ЛЕФ обладает несколькими уникальными механизмами, которые определяют его мощную противовоспалительную, антидеструктивную и иммуномодулирующую активность и позволяют рассматривать его как средство патогенетической терапии РА, а возможно, и других воспалительных ревматических заболеваний. Основной механизм действия – ингибиция *de novo* синтеза пиримидиновых нуклеотидов (уридин монофосфата) в фазе G_1 клеточного цикла. Синтез пиримидиновых оснований наиболее выражен в активированных Т-лимфоцитах, играющих фундаментальную роль в патогенезе РА. Ингибиция синтеза пиримидиновых нуклеотидов связана с тем, что А77 1726 подавляет активность основного фермента, регулирующего синтез пиримидинов, – дигидрооротатдегидрогеназы. Обсуждаются дополнительные механизмы действия ЛЕФ, а именно – влияние на сигнальные молекулы и факторы транскрипции (например, NF-κB), участвующие в активации лимфоцитов и регулирующие синтез провоспалительных медиаторов, и др.

Высокая эффективность и низкая токсичность ЛЕФ при РА убедительно продемонстрированы в серии РПКИ и в процессе длительного применения препарата в реальной клинической практике [96, 97]. Согласно Российским и международным рекомендациям, ЛЕФ, наряду с МТ, рассматривается как препарат «первого ряда» для лечения РА [1, 16, 96–98]. Имеются данные открытых исследований об успешном применении ЛЕФ в комбинации с ингибиторами ФНО α и тоцилизумабом.

Данные литературы, касающиеся комбинированной терапии РТМ и ЛЕФ, суммированы в табл. 3.8. E. Vital и соавт. [85] оценили эффективность комбинации РТМ и ЛЕФ у 15 больных РА с очень высокой активностью (DAS 28 >5,1; в среднем 6,98), которые были резистентны к монотерапии ЛЕФ. Ранее пациенты без достаточного эффекта получали в среднем 4 БПВП, а 5 из них – 3 ингибитора ФНО α. Через 6 мес отмечено улучшение (удовлетворительный/хороший эффект по критериям EULAR) у 13 (80%) пациентов, по ACR 20 – у 68%, ACR 50 – у 33%, ACR 70 – у 20%, а также снижение титров РФ. Примечательно, что клиническое улучшение на фоне одного курса РТМ сохранялось в течение длительного времени (в среднем 46 нед). Зарегистрировано 26 побочных эффектов, среди которых только 13 были связаны с лечением, в том числе одна инфузионная реакция и 12 инфекций. Лишь одна побочная реакция признана серьезной (кишечная инфекция).

J. Henes и соавт. [87] проанализировали результаты лечения РТМ и ЛЕФ у 10 больных РА. Через 6 мес отмечено снижение DAS 28 (в среднем с 5,7 до 3,5), у 7 больных достигнут хороший или удовлетворительный эффект по критериям EULAR. Два пациента прекратили прием ЛЕФ в связи с побочными эффектами, еще двое были вынуждены уменьшить его дневную дозу с 20 до 10 мг. У 5 больных через 6–30 мес (в среднем 10 мес) развилось обострение РА, которое успешно контролировалось повторным назначением РТМ.

Особый интерес представляют данные J. Wendler и соавт., которые обобщили материалы Германского регистра пациентов с РА, получающих терапию РТМ в реальной клинической практике [86]. Всего было проанализировано 995 пациентов, наблюдавшихся в 121 клинике Германии, среди которых 442 получали комбинированную терапию РТМ и МТ, 90 – комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ и 213 – монотерапию РТМ. Средний уровень DAS 28 в сравниваемых группах составил соответственно 5,8±1,2; 6,0±1,2 и 6,0±1,2. Через 4 мес отмечена тенденция к более выраженному снижению активности РА в группе пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ. Умеренный

Таблица **3.8**

Клиническая характеристика пациентов и эффективность комбинированной терапии РТМ и ЛЕФ при РА

Показатели	Vital E. et al. [85]	Wendler J. et al. [86]	Henes J. et al. [87]	Gabay C. et al. [50]	Narvaez J. et al. [88]	Собственные данные
Число больных	15	90	10	146	32	44
Длительность болезни, годы	10,3	12	11	11,6	Н.д.	8,8
Исходный DAS 28	6,98	6,0	5,7	6,2	3,85	6,2
Эффективность терапии (EULAR), %:						
умеренный/хороший	80					
умеренный		54	20	47,4	53,1	59,1
хороший		25	50	33,3	25	31,8
нет эффекта			30	19,3	21,8	9,1

Примечание. Н.д. – нет данных

или хороший эффект (критерии EULAR) у пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ, отмечен соответственно в 54 и 24% случаев. Среди пациентов, получавших РТМ и МТ, эффект отмечен у 46 и 19%, а на фоне монотерапии МТ – у 41 и 20% пациентов соответственно. Кроме того, в группе РТМ и ЛЕФ отмечена более выраженная динамика индекса HAQ (-0,42) по сравнению с пациентами, получавшими РТМ и МТ (-0,24) и монотерапию РТМ (-0,22). Существенное улучшение индекса HAQ (более чем на 0,22) отмечено соответственно у 59; 47 и 51% пациентов. Частота тяжелых инфекционных осложнений составила соответственно 1,6; 1,1 и 0,5%, а инфузионных реакций – 5,1; 6,7 и 3,8%. Сходные данные получены J. Narvaez и соавт. [88], которые сопоставили эффективность комбинированной терапии РТМ и МТ (n=45) и терапии РТМ и ЛЕФ (n=32) и не обнаружили статистически достоверных различий по эффективности и частоте побочных эффектов. Пациенты не различались по исходной активности (DAS 28), которая была умеренной и составила 4,24 (1,52) в первой группе и 3,85 (1,61) во второй. Через 6 мес в обеих группах пациентов отмечено снижение DAS 28 (-1,68 и -1,72 соответственно), число пациентов с хорошим эффектом (EULAR) – 22,2 и 25%, с умеренным – 53,5 и 53,1%; эффект отсутствовал у 24,4 и 21,8% пациентов. Ремиссия (DAS 28 <2,6) имела место у 8,8 и 18,7% пациентов, а низкая активность (DAS 28 <3,2) – у 24,4 и 37,3%. Частота побочных эффектов составила соответственно 8,8 и 9,3%.

Совсем недавно были представлены материалы регистра CERERRA, в который вошли пациенты, представленные в регистре АРБИТР [50]. В анализ был включен 1901 пациент; 1026 больных получали комбинированную терапию РТМ и МТ, 146 – РТМ и ЛЕФ и 429 – монотерапию РТМ. Через 24 нед хороший эффект терапии был отмечен у большего числа пациентов, получавших РТМ и ЛЕФ (33%), по сравнению с группами РТМ и МТ (21,1%) и монотерапии РТМ (20,2%; p=0,01 и p=0,005 соответственно). Лечение ЛЕФ и РТМ ассоциировалось также с более выраженным эффектом при учете поправки на длительность заболевания и число неэффективных ГИБП в анамнезе. Кроме того, меньшее число пациентов (10,9%), получавших РТМ и ЛЕФ, нуждались в повторном курсе РТМ, по сравнению с группами РТМ и МТ (20,2%) и монотерапии РТМ (18,9%). Важно, что частота побочных эффектов в сравниваемых группах была примерно одинаковой и составила 7,5; 11,8 и 12,4% соответственно.

Таким образом, в реальной клинической практике комбинированная терапия РТМ и ЛЕФ по эффективности и переносимости существенно не отличается от общепринятой терапии РТМ и МТ и может с успехом применяться у пациентов, которые имеют противопоказания для назначения МТ [84]. Однако эти результаты являются предварительными и имеют очевидные ограничения: небольшое число пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ, отсутствие данных о длительной эффективности и безопасности терапии и др. Окончательное заключение о месте комбинированной терапии РТМ и ЛЕФ в лечении РА возможно только после проведения РПКИ.

Применение РТМ при неэффективности ингибиторов ФНО α

Как уже отмечалось, по данным РПКИ, РТМ эффективен у пациентов с РА, резистентных к предшествующей терапии ингибиторами ФНО α, в отношении как клинических проявлений, так и замедления деструкции суставов. В то же время проблема оптимального ведения пациентов с неэффективностью или токсичностью ингибиторов ФНО α остается предметом специальных исследований и дискуссий [99–103]. Одним из подходов к преодолению резистентности к «первому» ингибитору ФНО α является назначение другого ингибитора ФНО α (switch) [100, 102]. Однако контролируемых исследований, подтверждающих эффективность последовательной смены ингибиторов ФНО α, не проводилось.

По данным многочисленных исследований, более перспективным подходом для преодоления резистентности к ингибиторам ФНО α является назначение РТМ [104–109] (табл. 3.9). A. Finckh и соавт. [104–106] проанализировали результаты проспективного когортного исследования (SCQM-RA), в которое вошли 318 пациентов. Из них 163 пациентам при неэффективности (или непереносимости) ингибитора ФНО α назначали другой ингибитор ФНО α (АДА – 51%, ЭТЦ – 26% и ИНФ – 23%), а 155 пациентам назначали РТМ. Причинами прерывания лечения ингибитором ФНО α у 2/3 пациентов была неэффективность (чаще вторичная – 72%), а у остальных – нежелательные явления. Установлено, что у пациентов с неэффективностью предшествующего ингибитора ФНО α назначение РТМ ассоциировалась с более выраженным снижением DAS 28 (-1,34), чем другого ингибитора ФНО α (-0,93; p=0,03). При непереносимости первого ингибитора ФНО α достоверных различий между РТМ и вторым ингибитором ФНО α выявлено не было (-0,94 против -0,78; p=0,40). Не установлено связи между более высокой эффективностью РТМ по сравнению с ингибиторами ФНО α и характером сопутствующей терапии БПВП, вариантами неэффективности (первичная или вторичная) и типом второго ингибитора ФНО α. Примечательно, что лечение РТМ ассоциируется с тенденцией к более выраженному замедлению деструкции суставов и положительной динамикой индекса HAQ, чем последовательное назначение ингибиторов ФНО α [106]. Представляет интерес анализ данных регистра STURE, в который вошли 705 пациентов, получивших лечение двумя и более ингибиторами ФНО α [109, 110]. Установлено, что у пациентов с неэффективностью одного ингибитора ФНО α лечение РТМ более эффективно, чем переключение на другой ингибитор ФНО α через 6 мес терапии (p<0,0005), а при неэффективности двух ингибиторов ФНО α – как через 6 мес, так и через 3 мес (p<0,05). Эти результаты подтверждены при последующем анализе материалов этого регистра, в который было включено 850 пациентов, 679 из которых получали ингибиторы ФНО α, а 171 – РТМ. Через 6 мес снижение индекса DAS 28 в группе РТМ составило -1,79 (1,35), а ингибиторов ФНО α -1,15 (1,4; p=0,03). При этом наиболее существенные различия в эффективности были обнаружены при сравнении РТМ с моноклональными антителами

Таблица **3.9**

Эффективность РТМ по сравнению с ингибиторами ФНО α у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ингибиторов ФНО α

Исследования	Δ DAS 28 по сравнению с исходным DAS 28		
	ингибиторы ФНО α	РТМ	p
Finckh A. et al. [105] (SCQM-RA), n=318	-0,93 (n=163)	-1,34 (n=155)	0,03
Gomez-Reino J.-J. et al. [107] (MIRAR), n=226	-0,87 (n=157)	-1,54 (n=69)	0,002
Gomez-Reino J.-J. et al. [108] (MIRAR), n=602	-1,34 (n=387)	-1,84 (n=215)	0,0156
Chatzidionysiou K. et al. [109] (SARASTRA)	-1,58 (n=16)	-1,82 (n=41)	<0,05
Chatzidionysiou K., van Vollenhoven R. [110] (STURE), n=850	-1,37(n=679)	-1,79 (n=171)	0,03
Venkatachalam S. et al. [111], n=75	-1,50 (n=24)	-3,16 (n=51)	
Ancuta J. et al. [112], n=200	0,96 (n=98)	-2,39 (n=102)	
Kekow J. et al. [113], n=196	-1,19 (n=106)	-1,64 (n=90)	0,0133

к ФНО α (ИНФ и АДА; p=0,002), но не ЭТЦ (p=0,32). Кроме того, отмечено, что РТМ значительно превосходил по эффективности ингибиторы ФНО α, когда причиной замены терапии были побочные эффекты ингибиторов ФНО α (Δ DAS 28 -2,05 против -1,52 соответственно; p=0,04). По данным M. Blom и соавт., у пациентов с неэффективностью двух ингибиторов ФНО α курс РТМ через 3 мес терапии приводит к более выраженному снижению индекса DAS 28 (-1,5), чем назначение третьего ингибитора ФНО α (-0,6; p=0,048) [114]. Различия в эффективности сохраняются в течение 12 мес наблюдения. Интересные данные были получены в рамках наблюдательного исследования J. Kekow и соавт. [113]. Авторы наблюдали 196 пациентов с неэффективностью одного ингибитора ФНО α, среди которых 90 получали РТМ, а 106 – другой ингибитор ФНО α. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, исходной активности (DAS 28 соответственно 5,6 и 5,4), серопозитивности по РФ и АЦЦП (60–80%). Интересно, что в обеих группах >80% составляли пациенты, у которых первыми неэффективными ингибиторами ФНО α были ЭТЦ и АДА. Наряду с более выраженной динамикой DAS 28 в группе пациентов, получавших РТМ (по сравнению с получавшими второй ингибитор ФНО α), отмечены достоверные различия и по числу пациентов с хорошим/умеренным эффектом (82,2 и 71,7%), с хорошим эффектом (58,9 и 46,2%), а также числу пациентов, не ответивших на терапию (17,8 и 28,3%) по критериям EULAR. Сходные данные получены J.-J. Gomez-Reino и соавт. [107, 108]. Было установлено, что лечение РТМ ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой индекса DAS 28 (см. табл. 3.9), числом пациентов со снижением DAS 28 >1,2 (57,6% против 37,9%; p=0,012) и хорошим/умеренным эффектом (69,5% против 53,2%; p=0,037, и 82,56% против 70,83%; p=0,04; ОШ=2,5) по критериям EULAR. Интересно, что более высокая эффективность РТМ по сравнению с ингибиторами ФНО α была особенно заметна у пациентов с неэффективностью одного ингибитора ФНО α в анамнезе (-1,61 против -0,87; p=0,0008). Различий по динамике индекса HAQ не отмечено. При этом тяжесть болезни (большая длительность заболевания, исходный индекс DAS 28, наличие системных проявлений, числа неэффективных и токсичных БПВП и ингибиторов ФНО α в анамнезе) была достоверно выше в группе РТМ, чем ингибиторов ФНО α (p<0,0001–0,001).

Согласно клиническим рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [115], РТМ – препарат выбора при неэффективности ингибиторов ФНО α. У этой категории пациентов с РА назначение другого ингибитора ФНО α (или другого ГИБП) возможно только при наличии противопоказаний для назначения РТМ или после курса РТМ в случае его недостаточной эффективности. Это полностью соответствует опубликованным ранее клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [16].

Комбинированная терапия РТМ и другими ГИБП

В основе развития РА лежит широкий спектр иммунопатологических механизмов, для контролирования которых в идеале необходимо одномоментное воздействие на различные звенья патогенеза этого заболевания. Не удивительно, что, несмотря на высокую эффективность комбинированной терапии БПВП и ГИБП при РА, остается немало пациентов с тяжелым агрессивным течением заболевания, резистентным ко всем стандартным схемам лечения. К сожалению, попытки комбинированной терапии различными ГИБП до последнего времени были неудачными. В частности, было показано, что комбинированная терапия ингибитором ФНО α (ЭТЦ) и рецепторным антагонистом ИЛ 1 (Анакинра) [116], а также ЭТЦ и АБЦ [117] не приводит к существенному увеличению эффективности, но ассоциируется с неприемлемым нарастанием частоты побочных эффектов.

В связи с этим представляют несомненный интерес сообщения об успешном, в отношении как эффективности, так и безопасности, применении комбинированной терапии РТМ и ЭТЦ у пациентов с тяжелым резистентным РА [118–120]. Ранее возможность комбинированной терапии РТМ и ЭТЦ была продемонстрирована при тяжелых гематологических заболеваниях, таких как хронический лимфолейкоз и лимфоцитарная лимфома [121]. N. Blank и соавт. [118] наблюдали 6 пациентов с РА (средний возраст 47 лет, средняя продолжительность заболевания 17 лет), рефрактерным к шести основным БПВП и трем ингибиторам ФНО α, среднее значение DAS 28 – 6,5. Через 2 мес после двух инфузий РТМ у пациентов сохранялась высокая активность болезни (среднее значение DAS 28 – 6,5, концентрация СРБ – 68,9 мг/л), что послужило основанием для назначения ЭТЦ. Через 6 мес комбинированной терапии РТМ и ЭТЦ наблюдалось снижение активности: DAS 28 – 4,2 и концентрация СРБ – 7,4 мг/л. За время наблюдения (4–28 мес) нарастания частоты инфекционных осложнений не отмечено.

Недавно были опубликованы предварительные результаты РПКИ TAME [122], в которое вошли пациенты с активным РА (ЧБС/ЧПС >5), получавшие стабильную дозу ЭТЦ (50 мг/нед), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед) и МТ (10–25 мг/нед). После рандомизации (2:1) пациенты получили курс РТМ 500. Предварительные результаты свидетельствуют о тенденции к нарастанию эффективности терапии в группе пациентов, получивших курс РТМ, по сравнению с ПЛ (эффективность по ACR 20 составляла 30 и 12%, а по ACR 50 – соответственно 12 и 6%), без существенного увеличения частоты инфекционных осложнений.

Эти данные создают предпосылки для дальнейшего изучения новых подходов к комбинированной терапии РТМ и другими ГИБП при тяжелых вариантах РА, резистентных к стандартным схемам лечения.

Монотерапия РТМ

По данным C.W. Edwards и соавт. [29], на фоне монотерапии РТМ (n=40) эффект ACR 20 имел место у 65% пациентов (p=0,025), ACR 50 – у 33% (p=0,059), а ACR 70 – у 15%, в то время как на фоне монотерапии МТ (n=40) – у 38; 13 и 5% пациентов соответственно. В открытом исследовании было показано, что монотерапия РТМ не отличается по эффективности от комбинированной терапии МТ и РТМ [123]. Через 16 нед у пациентов (n=20), получавших монотерапию РТМ в стандартной дозе (1000 мг дважды), хороший клинический эффект по критериям EULAR имел место у 10% пациентов, а умеренный у 85%; в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, – соответственно у 15 и 70%. Материалы национальных регистров подтверждают эффективность монотерапии РТМ при РА [50, 88]. J. Wendler и соавт. [86] представили данные, касающиеся применения РТМ у 995 пациентов, среди которых 442 получали комбинированную терапию РТМ и МТ, 213 – монотерапию РТМ, а 90 – комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ. Пациенты не различались по исходным характеристикам: полу, возрасту, длительности заболевания и исходной активности РА (значения индекса DAS 28 составили соответственно 5,8; 6,0 и 6,0). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, хороший эффект отмечен у 19%, а удовлетворительный – у 46%, в группе монотерапии РТМ – у 20 и 41% соответственно. Различий по динамике индекса HAQ также не отмечено: -0,24 и -0,22. Сходные данные были получены K. Chatzidionysiou и соавт. [50] в рамках регистра CERERRA. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, хороший эффект по критериям EULAR наблюдался у 21,1%, умеренный – у 46,5%, эффект отсутствовал у 32,4%, в то время как на фоне монотерапии РТМ – соответственно у 20,2; 42,6 и 37,2% пациентов.

Данные об эффективности монотерапии РТМ расширяют возможности лечения РА в реальной клинической практике, но оно должно проводиться только при наличии противопоказаний для назначения МТ или ЛЕФ [32].

Эффективность РТМ при РА с системными проявлениями

Имеются данные об эффективности РТМ при рефрактерном ревматоидном васкулите (кожные язвы, нейропатия, ревматоидные узлы в легких, синдром Фелти и др.) [124–132]. В отличие от РТМ, сведения об успешном применении ингибиторов ФНО α у пациентов с системными проявлениями РА отсутствуют. Более того, ингибиторы ФНО α сами могут индуцировать развитие кожного васкулита [133, 134], а увеличение титров антинуклеарного фактора (АНФ) ассоциируется с риском развития инфузионных реакций, по крайней мере при лечении ИНФ [134]. Поэтому РТМ можно рассматривать как «препарат выбора» у пациентов с РА, имеющих различные аутоиммунные клинические и лабораторные (увеличение титров АНФ, криоглобулинемия и др.) нарушения, а также с вторичным синдромом Шёгрена.

Эффективность РТМ по сравнению с другими ГИБП: данные метаанализов

Важной проблемой, с которой в настоящее время сталкиваются ревматологи при выборе терапии РА, является отсутствие прямых (head-to-head) сравнительных контролируемых исследований эффективности и токсичности различных ГИБП. Поэтому одной из реальных возможностей для решения проблемы выбора терапии в настоящее время является метаанализ РПКИ [37–44].

В метаанализ (Cochrane collaboration) [38] включены материалы 7 РПКИ (n=1712) АБЦ [135–141], 9 РКПИ (n=2269) АДА [65, 142–148], 4 РПКИ (n=1205) ЭТЦ [66, 149–151], 4 РПКИ (n=819) ИНФ [64, 152–154] и 3 РКПИ (n=823) РТМ [29–31]. В качестве показателя эффективности терапии использовали критерий ACR 50, а токсичности – число пациентов, вынужденных прекратить лечение из-за побочных эффектов. Установлено, что, по сравнению с контролем, лечение ГИБП ассоциировалась с достоверным увеличением эффективности терапии по ACR 50 (отношение шансов – ОШ=3,35; 95% ДИ 2,62–4,29), а число больных, которых необходимо лечить для достижения ACR 50, составляет 4 (95% ДИ 4–6). В то же время применение ГИБП ассоциировалось с более высокой частотой прерывания лечения из-за побочных эффектов, чем в контроле (ОШ=1,39; 95% ДИ 1,13–1,71), а число больных, которых необходимо лечить для развития побочного эффекта (number needed to treat for harm, NNT), составило 52 (95% ДИ 29–152). Частота отмен из-за побочных эффектов была выше, чем в группе ПЛ, на фоне лечения АДА и ИНФ (ОШ=1,54–2,21) и была сходной с ПЛ на фоне лечения АБЦ и РТМ (различия не достоверны). Частота прерывания лечения на фоне ЭТЦ была ниже, чем ПЛ (ОШ=0,82; 95% ДИ 1,28–3,82), но эти различия были статистически не достоверны. Число больных, которых необходимо лечить для достижения эффекта (ACR 50), составило 3 (95% ДИ 3–6) для ЭТЦ, 4 (95% ДИ 3–6) – для АДА, 4 (95% ДИ 3–8) – для РТМ, 5 (95% ДИ 3–10) – для АБЦ и 5 (95% ДИ 3–18) – для ИНФ. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов составила 39 (95% ДИ 19–162) для АДА и 18 (95% ДИ 8–72) для ИНФ и была выше, чем в группах получавших ПЛ. На фоне лечения АБЦ, РТМ и ЭТЦ этот показатель не отличался от ПЛ. Основным недостатком этого метаанализа является объединение РПКИ, в которые входили пациенты как с ранним, так и с развернутым РА. В то же время в РПКИ РТМ включались только наиболее тяжелые пациенты, с развернутым РА, резистентным не только к БПВП, но и к ингибиторам ФНО α.

В метаанализ J.L. Nam и соавт. [39] были включены перечисленные выше исследования, касающиеся эффективности РТМ, АБЦ, ИНФ и ЭТЦ, а также тоцилизумаба

(ТЦЗ) [155–158], голимумаба (ГЛМ) [159, 160] и цертолизумаба пэгол (ЦЗП) [161, 162]. Установлено, что у пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП в комбинации с МТ эффективнее, чем монотерапия МТ. ОШ в отношении достижения эффекта через 6 мес после начала терапии по ACR 20 в целом по группе составляло 2,6 (95% ДИ 1,83–2,55), по ACR 50 – 3,2 (95% ДИ 2,6–3,95) и по ACR 70 – 4,82 (95% ДИ 2,43–9,57). Показатели NNT составили 3,2 (95% ДИ 2,4–4,0), 4,2 (95% ДИ 3,6–4,8) и 7,7 (95% ДИ 6,7–10,0). Через 12 мес эффект по ACR 20 для АБЦ, АДА, ЦЗП, РТМ и ТЦЗ был 2,47 (95% ДИ 1,99–3,07), по ACR 50 – 3,64 (95% ДИ 2,74–4,83), по ACR 70 – 4,79 (95% ДИ 3,65–6,29), а показатели NNT – 3,0 (95% ДИ 2,6–3,6), 3,7 (95% ДИ 3,2–4,2) и 5,9 (95% ДИ 5,0–6,7). Сходным образом частота ремиссии (DAS 28) при лечении АБЦ, ЦЗП, ГЛМ и РТМ составила 3,54 (95% ДИ 2,28–5,47) и NNT – 9,1 (95% ДИ 6,3–16,7). У пациентов с неадекватным эффектом МТ монотерапия РТМ, а также ГЛМ была эффективнее ПЛ по ACR 20 – 1,43 (95% ДИ 1,06–1,79), ACR 50 – 1,71 (95% ДИ 1,02–2,88) и ACR 70 – 2,38 (95% ДИ 1,09–4,54), NNT составило соответственно 6,7; 9,1 и 14,3. У пациентов с недостаточным эффектом МТ и других синтетических БПВП комбинированная терапия АДА, ЭТЦ, ТЦЗ и РТМ была эффективнее ПЛ через 6 мес терапии, ОШ для ACR 20 составило 2,06 (95% ДИ 1,52–2,78), для ACR 50 – 3,19 (95% ДИ 2,38–4,27), для ACR 70 – 5,44 (95% ДИ 3,74–7,91), а NNT – 1,13 (95% ДИ 0,2–5,3), 4,0 (95% ДИ 3,0–5,9) и 6,3 (95% ДИ 5,0–8,3). У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α, ОШ для АБЦ, ГЛМ, ТЦЗ и РТМ в отношении эффекта по ACR 20 составило 2,78 (95% ДИ 2,28–3,38), по ACR 50 – 5,9 (95% ДИ 3,45–7,24) и по ACR 70 – 8,27 (95% ДИ 3,56–18,66). Соответствующие значения NNT составили 3,4 (95% ДИ 2,4–4,2), 5,6 (95% ДИ 4,7–6,7) и 11,1 (95% ДИ 9,1–14,3). Через 6 мес ОШ в отношении низкой активности для АБЦ, ТЦЗ и РТМ составило 6,59 (95% ДИ 4,01–10,82). При сравнении эффективности комбинированной терапии ГИБП (АДА, ЭТЦ и РТМ) и МТ по сравнению с монотерапией ГИБП выявлены определенные преимущества комбинированной терапии. Суммарное ОШ по ACR 20 составило 1,31 (95% ДИ 1,05–1,64), по ACR 50 – 1,49 (95% ДИ 1,32–1,68) и ACR 70 – 1,77 (95% ДИ 1,48–2,12). Соответствующие значения NNT составили соответственно 5,9 (95% ДИ 3,6–14,3), 4,8 (95% ДИ 3,7–6,7) и 6,3 (95% ДИ 4,2–14,3).

В целом полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов, резистентных к МТ и другим БПВП, все ГИБП, включая РТМ, более эффективны, чем монотерапия БПВП (уровень доказательности 1В); РТМ (а также АБЦ, ТЦЗ и ГЛМ) эффективен у пациентов с резистентностью к ингибиторам ФНО α (уровень доказательности 1В), а комбинированная терапия РТМ (а также АДА и ЭТЦ) и БПВП более эффективна, чем монотерапия РТМ.

C. Salliot и соавт. [40] предприняли непрямое сравнение эффективности ГИБП у пациентов с недостаточной эффективностью БПВП и ингибиторов ФНО α. В анализ было включено 9 РПКИ ингибиторов ФНО α (n=2476) [137, 144, 145, 148, 150, 153, 159–162], 3 РПКИ РТМ (n=604) [29, 30, 32], 3 РПКИ АБЦ [136, 138, 139] (n=1138) и 1 РПКИ ТЦЗ (n=409) [155]. Установлено, что применение РТМ, АБЦ и ингибиторов ФНО α (в комбинации с МТ) ассоциируется с более высокой вероятностью достижения эффекта по ACR 50 через 6 мес терапии по сравнению с монотерапией МТ: ОШ=3,1 (95% ДИ 2,1–4,7) для РТМ, ОШ=3,3 (95% ДИ 2,4–4,4) для АБЦ и ОШ=6,0 (95% ДИ 4,7–7,6) для ингибиторов ФНО α. При использовании непрямого сравнения эффективности различных ГИБП установлено, что применение ингибиторов ФНО α ассоциируется с более высокой вероятностью достижения эффекта по ACR 50, чем ГИБП других классов: ОШ=1,5 (95% ДИ 1,12–2,16). Однако при более детальном анализе полученных результатов оказалось, что эта тенденция в первую очередь касается АБЦ (ОШ=1,81; 95% ДИ 1,23–2,65),

но не РТМ (ОШ=1,36; 95% ДИ 0,81–2,27) и ТЦЗ (ОШ=0,92; 95% ДИ 0,51–1,63). Кроме того, было установлено, что ТЦЗ эффективнее АБЦ (ОШ=1,97; 95% ДИ 1,08–3,59). Различий по эффективности между РТМ и ТЦЗ, а также между РТМ и АБЦ не выявлено.

В анализ эффективности ГИБП у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО α было включено 5 исследований: 2 РТМ (n=5812) [29, 30], 1 РПКИ АБЦ (n=391) [136], 1 РПКИ ТЦЗ (n=334) [156] и 1 ГЛМ (n=205) [160]. Установлено, что у этих пациентов в отношении ACR 50 РТМ эффективнее ТЦЗ (ОШ=2,61; 95% ДИ 1,10–6,37; p=0,03). Достоверных различий по эффективности между РТМ и АБЦ (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,28–2,77), а также между РТМ и ГЛМ (ОШ=0,74; 95% ДИ 0,24–2,3) не выявлено. Основными выводами, которые сделали авторы по результатам этого метаанализа, является отсутствие различий по эффективности между ГИБП (за исключением меньшей эффективности АБЦ) у пациентов, резистентных к МТ, и более высокая эффективность РТМ, чем ТЦЗ, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α.

L.E. Kristensen и соавт. [41] сравнили эффективность РТМ [30], АБЦ [139], ЦЗП [161], ГЛМ [159] и ТЦЗ [155] по показателю NNT для достижения эффекта ACR 50 у пациентов, резистентных к БПВП. В целом, достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Так, при применении РТМ 500 и РТМ 1000 показатель NNT составил 5 (95% ДИ 4–11 и 4–10), АБЦ – 4 (95% ДИ 3–5), ЦТЗ – 4 (95% ДИ 3–5), ГЛМ 50 – 5 (95% ДИ 3–9) и ГЛМ 100 – 5 (95% ДИ 4–13), ТЦЗ (4 мг/кг) – 5 (95% ДИ 4–8) и ТЦЗ (8 мг/кг) – 4 (95% ДИ 3–4). Эти данные подтверждают высокую эффективность РТМ в дозе как 500 мг, так и 1000 мг, не уступающую другим ГИБП, в том числе ингибиторам ФНО α нового поколения (ГЛМ и ЦЗП).

G.J.D. Bergman и соавт. [42] провели метаанализ сравнительной эффективности РТМ и других ГИБП (24 нед терапии) с использованием метода непрямого сравнения, в который были включены 2 исследования РТМ [29, 30], 2 – АБЦ [137–139], 3 – ТЦЗ [155, 157, 158] и 11 – ингибиторов ФНО α (ИНФ, АДА и ЭТЦ) [137, 143, 144, 147–151, 153, 163, 164]. Авторы делают вывод об отсутствии достоверных различий между ГИБП по эффективности (ACR 20 и ACR 50), но тенденция к более высокой эффективности ТЦЗ по ACR 70 по сравнению с ингибиторами ФНО α (ОШ=1,7) и АБЦ (ОШ=2,0).

A. Pierreisnard и соавт. [43] проанализировали сравнительную эффективность (ACR 50) ГИБП у пациентов с развернутым РА, резистентных к МТ, и с ранним РА, впервые начавших лечение МТ. Установлено, что все ГИБП в комбинации с МТ более эффективны, чем монотерапия МТ, как у пациентов, резистентных к МТ (ОШ=4,49; 95% ДИ 3,49–6,59), так и у впервые начавших лечение МТ (ОШ=2,11; 95% ДИ 1,85–2,41). При этом показатели NNT составили для ЭТЦ 5 и 3, для АДА 7 и 3, для ИНФ 7 и 4, для АБЦ 7 и 7, а для РТМ 5 и 5.

Основные выводы

• Комбинированная терапия РТМ и МТ эффективно контролирует клинические проявления и положительно влияет на качество жизни пациентов при развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам ФНО α, и при раннем РА ***(уровень доказательности IA)***.

• РТМ является единственным препаратом, для которого доказан антидеструктивный эффект у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами ФНО α ***(уровень доказательности IA)*** [84].

• После стандартного курса РТМ длительность эффекта составляет более 6 мес ***(уровень доказательности IB)*** [84].

• При наличии умеренного/хорошего эффекта по критериям EULAR после первого курса терапии РТМ целесообразно проведение повторного курса через 24 нед ***(уровень доказательности III)***.

• Эффективность терапии РТМ выше у серопозитивных по РФ и/или АЦЦП пациентов с РА, чем у серонегативных пациентов ***(уровень доказательности IB)***.

• Эффективность комбинированной терапии РТМ и МТ выше, чем монотерапии РТМ ***(уровень доказательности III)***.

• РТМ по эффективности и безопасности не отличается от ингибиторов ФНО α ***(уровень доказательности IA)***.

• РТМ может назначаться в качестве первого ГИБП при наличии абсолютных или относительных противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО α ***(уровень доказательности IA)***.

• Перед началом терапии РТМ необходимо отменить лечение ЭТЦ (за 4 нед), АДА и ИНФ (за 8 нед) ***(уровень доказательности IV)***.

• Комбинированная терапия РТМ и другими ГИБП должна проводиться с особой осторожностью ***(уровень доказательности IV)***.

• Для снижения риска инфекционных осложнений необходимо определять концентрацию иммуноглобулинов в динамике через 4–6 мес после курса и перед каждым новым курсом ***(уровень доказательности IV)***.

Рекомендации по применению РТМ при РА [16, 60, 84, 165]

Показания

1. Среднетяжелый или тяжелый РА (DAS 28 ⩾3,2):

– недостаточный эффект одного или более ингибиторов ФНО α;

– недостаточный эффект БПВП у пациентов, которые не могут по любым причинам применять ингибиторы ФНО α.

РТМ является эффективным ГИБП для лечения РА и, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [16], может использоваться в качестве «первого» ГИБП у пациентов, резистентных к терапии стандартными БПВП. Это соответствует рекомендациям Британской ассоциации ревматологов, которые предлагают экстраполировать показания для назначения ГИБП в качестве первой линии терапии ГИБП на всю группу этих препаратов, включая РТМ, а не только на ингибиторы ФНО α [166].

Потенциальными показаниями для назначения РТМ в качестве первого ГИБП среди больных, резистентных к БПВП (в первую очередь МТ), являются:

• высокая активность РА;

• системные проявления (ревматоидные узлы, ревматоидный васкулит, синдром Шёгрена и др.; см. главы 11–13);

• наличие клинических и лабораторных признаков перекрестного (overlap) синдрома с системными заболеваниями соединительной ткани;

• наличие лимфопролиферативных синдромов, гематологических нарушений (аутоиммунная анемия, тромбоцитопения; см. главу 12);

• лабораторные нарушения (высокие титры РФ, АЦЦП, АНФ, увеличение концентрации IgG и легких цепей иммуноглобулинов, криоглобулинемия);

• носительство вируса гепатита С (РТМ – эффективный препарат при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите; см. главу 13);

• противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α;

• при наличии противопоказаний для назначения МТ возможна комбинированная терапия РТМ и ЛЕФ или монотерапия РТМ.

Противопоказания

• Аллергия на РТМ или другие препараты, содержащие мышиный белок.

• Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по NYHA) или другие тяжелые, неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания.

• Тяжелые, хронические и/или рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции.

• Беременность.

Предостережения

• Злокачественные новообразования (за исключением В-клеточной лимфомы).

• Сопутствующие заболевания, на которые может негативно повлиять назначение ГК.

• Уровень IgG ниже нормальных лабораторных показателей.

• Низкие уровни Т-клеток и/или В-клеток.

• Гепатит С, В, ВИЧ.

• Нейтропения 1500 в 1 мм^3 (см. главу 16).

• Наличие в анамнезе инфекций и/или любого из следующих факторов риска: сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, терапия ГК, спленэктомия и интенсивная иммуносупрессивная терапия, протезирование суставов или наличие других видов инородного материала в организме.

• До начала терапии РТМ необходимо провести исследование ротовой полости и при необходимости санацию зубов.

• У пациентов с наличием в анамнезе инфекций мочевыводящих путей следует провести исследование мочи и посев мочевых культур (см. главу 15).

• Возможность назначения РТМ пациентам с тяжелым иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия, лимфопения с низким уровнем CD4 и CD8) должна оцениваться индивидуально.

• У пациентов с активной инфекцией вирусом гепатита В и вирусом гепатита С необходима консультация гепатолога перед принятием решений о последующей терапии (см. главу 15).

• Поскольку нет данных о влиянии РТМ на риск обострения хронических рецидивирующих вирусных инфекций (герпетическая инфекция полости рта, гениталий и др.), терапия должна проводиться с осторожностью, особенно у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты (см. главу 15).

• Пациенты с явными признаками тяжелых инфекционных осложнений (лихорадка, озноб, шок) должны немедленно госпитализироваться в специализированные учреждения.

Инструментальное и лабораторное обследование до начала терапии

• Электрокардиография.

• Рентгенографическое исследование органов грудной клетки.

• Общий анализ крови.

• Электрофорез белков сыворотки крови.

• Уровни иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG).

• Серологические исследования на наличие инфекции вирусами гепатитов В и С, а также ВИЧ. Если тестирование проводилось в течение предыдущих 5 лет, повторное тестирование не целесообразно, за исключением тех случаев, когда у пациента есть факторы риска или наличие в анамнезе медицинских вмешательств высокого риска.

• Определение фенотипа циркулирующих лимфоцитов (число CD19+ В-клеток и Т-клеток).

Таблица **3.10**

Рекомендации по проведению инфузий

1-й день			15-й день		
время, мин	скорость введения, мл/ч	кумулятивная доза, мл	время, мин	скорость введения, мл/ч	кумулятивная доза, мл
0–30	50	25	0–30	100	50
31–60	100	75	31–60	200	150
61–90	150	150	61–90	300	300
91–120	200	250	91–120	400	500
121–150	250	375	121–150	400	700
151–180	300	525	151–180	400	900
181–210	350	700	181–195	400	1000
211–240	400	900			
241–255	400	1000			

Режим дозирования

• Пациентам, у которых была неэффективна терапия ингибиторами ФНО α, РТМ назначается в виде двух внутривенных инфузий по 1000 мг с промежутком в 2 нед.

• Пациентам с недостаточным эффектом терапии стандартными БПВП при проведении повторных курсов терапии до развития выраженного обострения и при отсутствии резистентности к ингибиторам ФНО α возможно назначение более низкой дозы РТМ (по 500 мг на инфузию в 1-й и 15-й дни терапии; табл. 3.10).

• Для контроля аллергических реакций назначается МП в виде 100-миллиграммовых инфузий **внутривенно за 30 мин до начала** инфузии РТМ.

• МП обязательно назначается пациентам при первой инфузии каждого цикла терапии; рекомендуется назначать его и при второй инфузии:

– целью глюкокортикоидной терапии является не повышение эффективности терапии РТМ, а улучшение переносимости;

– начиная со второй инфузии инфузионные реакции встречаются реже и на их развитие не влияет назначение МП;

– у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, неконтролируемый сахарный диабет), на которые могли бы отрицательно влиять инъекции МП, РТМ может назначаться без премедикации ГК;

– дополнительное назначение пероральной глюкокортикоидной терапии в течение 2 нед перед инфузией не снижает частоту встречаемости острых инфузионных реакций по сравнению с внутривенной премедикацией.

Оценка эффективности терапии

• Динамика клинических, лабораторных и рентгенологических данных через 16 нед после первой инфузии препарата:

– параметры, необходимые для оценки DAS 28, и уровень СРБ,

– внесуставные проявления,

– длительность утренней скованности суставов,

– прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования (через 12 мес).

• Клиническая эффективность определяется как улучшение на 1,2 индекса DAS 28 (или эквивалентных индексов) через 16 нед после первой инфузии. Премедикация ГК индуцирует быстрый, но кратковременный клинический эффект.

Повторные курсы РТМ

• Динамическое наблюдение за пациентами, получающими терапию РТМ, должно проводиться не реже чем 1 раз в 3 мес.

• Поскольку максимальный эффект после курса РТМ достигается через 16–24 нед, этот срок является оптимальным для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациентов.

• В случае развития ремиссии (DAS 28 <2,6) рекомендуется тщательное динамическое наблюдение пациентов.

• При наличии эффекта терапии по критериям EULAR, но в отсутствие ремиссии (DAS 28 >2,6) для реализации принципа «лечения до достижения цели» (treat to target) целесообразно проведение повторного курса терапии не ранее чем через 16 нед и не позднее чем через 24 нед.

• При отсутствии эффекта через 3–6 мес возможно проведение повторного курса РТМ в более ранние сроки (особенно у пациентов с неполной деплецией В-клеток) или назначение другого ГИБП.

Тактика применения РТМ при РА представлена на рис. 3.3 (с. 328).

Терапия ГИБП при неэффективности РТМ

Предварительные результаты свидетельствуют о возможности назначения терапии ингибиторами ФНО α у пациентов с неэффективностью РТМ без существенного нарастания риска побочных эффектов:

– терапия ингибиторами ФНО α не должна начинаться ранее чем через 16 нед после курса РТМ;

– у пациентов с выраженным снижением количества В-клеток (без осложнений) необходима осторожность при назначении ингибиторов ФНО α, принимая во внимание отсутствие данных о безопасности препарата;

– терапию ингибиторами ФНО α следует начинать после восстановления числа В-клеток;

– данные, касающиеся применения других ГИБП, отсутствуют, и их назначение не рекомендуется.

Лабораторное обследование в динамике

• ***Общий анализ крови***

Проводится каждые 3 мес для выявления отсроченной нейтропении, развивающейся примерно у 8% пациентов, которым назначается РТМ для лечения лимфомы, но крайне редко встречающейся при РА (см. главу 16).

• ***Концентрация иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA)***

Проводится перед первой инфузией РТМ и перед каждым курсом терапии. Это исследование необходимо для выявления пациентов с высоким риском инфекционных осложнений (см. главу 15).

• ***Фенотип циркулирующих лимфоцитов (число В- и Т-клеток)***

Определение проводится перед каждым курсом терапии. Не является надежным методом прогнозирования эффективности терапии, но может быть полезно при проведении повторных курсов для выявления пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

Побочные эффекты (см. главы 15 и 16)

Лихорадка

Основные причины:

– бактериальная или вирусная инфекция, которая может быть связана с нейтропенией и/или снижением уровней иммуноглобулина;

– лимфома или другие злокачественные новообразования;

– реакция на введение РТМ.

Поражение кожи

Основные причины:

– реакция на введение РТМ;

– вирусные или бактериальные инфекции.

Одышка

Основные причины:

– реакция на введение РТМ;

– сердечная недостаточность;

– вирусные или бактериальные инфекции верхних дыхательных путей;

– неинфекционные заболевания, наиболее часто – иммуноаллергическая пневмония.

Неврологические нарушения

Основные причины:

– лекарственная полинейропатия (не связанная с введением РТМ) или полирадикулонейропатия;

– демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое может быть связано с инфицированием вирусом JC и манифестирующее с развитием прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

Цитопении

Основные причины:

– нейтропения, индуцированная РТМ;

– вирусные и бактериальные инфекции;

– при тяжелой цитопении (тромбоциты $50{,}0 \cdot 10^9$/л и/или лейкоциты $1{,}0 \cdot 10^9$/л) необходимо прервать курс РТМ до завершения необходимых диагностических исследований и купирования цитопении.

Рекомендации

• В большинстве случаев осложнения развиваются после второй инфузии.

• Если перечисленные выше симптомы развиваются после первой инфузии, рекомендуется отложить проведение второй инфузии до завершения диагностических исследований и купирования соответствующих проявлений.

• ***При развитии нейтропении показано назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.***

• Поскольку эффекты РТМ на иммунную систему длятся по крайней мере 6 мес, проведения каких-либо специфических мероприятий при появлении перечисленных выше симптомов не требуется и пациента необходимо вести в соответствии с результатами исследований причины осложнения терапии.

Бактериальные инфекции

• У пациентов с лимфомами увеличения частоты инфекционных осложнений и серьезных инфекционных осложнений на фоне лечения РТМ по сравнению с традиционной химиотерапией не выявлено. Эти данные нельзя напрямую экстраполировать на пациентов, страдающих РА, так как эффекты РТМ на иммунную систему, дозы препарата и тактика применения различаются при гематологических и ревматических заболеваниях.

• Терапия различными иммуносупрессивными препаратами при РА и лимфомах (ЦФ, ГК и др.) может маскировать вклад РТМ в риск развития инфекционных осложнений.

• Увеличения частоты инфекционных осложнений у пациентов, получивших несколько курсов терапии РТМ, не отмечено.

• Данные, свидетельствующие о повышении риска развития туберкулеза или оппортунистических инфекций (вызываемых условно-патогенными возбудителями) у пациентов, принимавших РТМ по поводу РА, отсутствуют.

Вирусные инфекции

• У пациентов с лимфомами описано несколько случаев серьезных герпетических вирусных инфекций или реактивации инфекции вирусом гепатита В. Большинство пациентов получали химиотерапию, включая препараты, ингибирующие клеточный иммунный ответ.

• Данные, касающиеся риска увеличения репликации вируса гепатита С, противоречивы. Имеются сведения о высокой эффективности и безопасности терапии РТМ у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С.

• Описаны единичные случаи ПМЛ, обусловленной паповавирусом JC.

Рекомендации

• Исследовать в динамике уровень нейтрофилов и концентрацию иммуноглобулинов.

• При снижении концентрации IgG желательно исследовать титры антител к столбнячному токсину, пневмококковому полисахариду.

• Показания для назначения внутривенного иммуноглобулина:

– низкий уровень протективных антител к инкапсулированным микроорганизмам, вирусам и бактериальному токсину;

– выраженная гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации IgG <200 мг%);

– увеличение частоты, тяжести и длительности инфекционных осложнений, особенно инфекций верхних дыхательных путей, вызванных пневмококком, менингококком, *Haemophilus influenza*.

Вакцинация

• Избегать вакцинации живой вакциной.

• При возможности завершить иммунизацию за 1 мес до назначения РТМ.

• ***При наличии показаний к иммунизации проводить ее как можно позже после инфузии РТМ.***

Злокачественные новообразования (солидный рак), лимфопролиферативные и гематологические заболевания

• Поскольку данные о риске развития злокачественных новообразований на фоне лечения РТМ отсутствуют, наличие злокачественных новообразований в анамнезе не является противопоказанием для назначения РТМ.

• Терапия РТМ не рекомендуется у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе (в течение последнего года), которые не были расценены как излеченные и при которых невозможно проведение радикального лечения, особенно при вовлечении лимфатических узлов или при метастазировании.

• При развитии злокачественных новообразований (солидный рак) следует:

– прекратить терапию РТМ и другими БПВП, увеличивающими риск развития злокачественных новообразований;

– назначить БПВП, не увеличивающие риск злокачественных новообразований (антималярийные препараты, сульфасалазин, соли золота), пока не будут решены вопросы с лечением рака.

• Лимфопролиферативные заболевания:

– лечение РТМ эффективно при лимфомах, лимфопролиферативных синдромах (хронический лимфолейкоз, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и моноклональная гаммапатия), остром В-клеточном лимфобластном лейкозе, аутоиммунных гематологических заболеваниях (синдром Эванса, полная красноклеточная аплазия костного мозга, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром холодовой агглютинации), лимфопролиферативных заболеваниях, напрямую и опосредованно связаных с вирусной инфекцией (лимфома, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, болезнь Кастельмана, ассоциированная с инфекцией HHV8 и лимфопролиферативные заболевания с криоглобулинемией, ассоциирующиеся с вирусом гепатита С);

– противопоказания для назначения РТМ больным РА с этими сопутствующими заболеваниями отсутствуют.

• Данные, касающиеся применения РТМ при Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, миелодисплазии и хронических миелопролиферативных синдромах, отсутствуют.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (см. главу 18)

• Описано несколько случаев (1/10 000) застойной сердечной недостаточности, ишемических симптомов или инфаркта миокарда, а также нарушений ритма (тахикардия, аритмия).

• РТМ может использоваться у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, нарушениями ритма или проводимости, ИБС и/или тромбоэмболическими синдромами.

• Следует оптимизировать терапию сердечно-сосудистой патологии до назначения РТМ.

• Данные о нежелательных взаимодействиях РТМ с сердечно-сосудистыми препаратами и антикоагулянтами отсутствуют.

Заболевания ЦНС

• Данные, касающиеся увеличения риска заболеваний ЦНС, отсутствуют.

• У пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и рассеянным склерозом отмечено улучшение неврологической симптоматики на фоне терапии РТМ (см. главы 7 и 8).

• Терапия РТМ может рассматриваться у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, влияющими на поражение ЦНС, при отсутствии эффекта стандартной терапии.

• Ряд неврологических признаков и симптомов могут указывать на развитие демиелинизирующих заболеваний и ПМЛ: парестезии, нарушения зрения (гемианопсия), нарушения высших церебральных функций (замешательство, когнитивные нарушения, личностные изменения), моторные нарушения (гемиплегия, парез лицевого нерва), нарушения функций мочевого пузыря и сфинктера, нарушения баланса или нарушения походки, апраксия.

• Исключить связь между развитием неврологических нарушений с РА или сопутствующей терапией.

Инфузионные реакции (см. главу 15)

• Отмечаются у 10–20% пациентов, обычно в первые 24 ч после инфузии.

• Обусловливают необходимость тщательного мониторинга и профилактических мероприятий.

• Обычно развиваются вскоре после проведения первой инфузии; их частота снижается при проведении последующих инфузий.

• Клинические проявления: лихорадка, озноб и тремор, недомогание, головные боли, эритема, крапивница, ангионевротический отек, тошнота, рвота, раздражение гортани, ринит, кашель, бронхоспазм, гипотензия или гипертензия.

Рекомендации

Профилактика:

– премедикация за 1 ч до инфузии с внутривенным введением антигистаминных препаратов; парацетамол (1 г); МП (100 мг внутривенно);

– очень медленное увеличение скорости инфузии: 25 мл/ч за 30 мин, далее увеличение в 2 раза скорости проведения инфузии каждые 30 мин при отсутствии ответной реакции;

– определение ЧСС и показателей артериального давления каждые 30 мин.

Лечение

Ведение пациента определяется природой и тяжестью инфузионных реакций.

• Легкая и умеренная выраженность инфузионных реакций:

– снижения скорости инфузии обычно достаточно для обеспечения разрешения инфузионной реакции: 50% снижение скорости инфузии (например, от 100 до 50 мл/ч);

– при необходимости назначение парацетамола и антигистаминных препаратов;

– прекращение инфузии, если симптоматика сохраняется, несмотря на замедление скорости инфузии препарата;

– продолжение инфузии с более медленной скоростью после полного разрешения симптоматики.

• Тяжелые инфузионные реакции (шок, анафилаксия, бронхоспазм):

– немедленное прерывание инфузии;

– соответствующие реанимационные мероприятия (адреналин, антигистаминные препараты и ГК у пациентов с анафилактическими реакциями).

Применение РТМ у больных с тяжелыми инфузионными реакциями противопоказано!

Отсроченные реакции гиперчувствительности

• Могут развиваться через 2–12 дней после второй инфузии (крайне редко после первой инфузии).

• Проявляются лихорадкой, крапивницей, артралгией, иногда артритом; обычно самостоятельно разрешаются в течение нескольких дней.

• Чаще развиваются у пациентов с системной красной волчанкой, синдромом Шегрена и аутоиммунной цитопенией.

Не являются противопоказанием для назначения повторных курсов терапии ритуксимабом.

Информация для пациентов

Пациенты должны быть предупреждены о потенциальном негативном влиянии РТМ на иммунную систему:

• снижение эффекта иммунизации;

• возможность увеличения риска инфекций;

• возможность развития нейтропении и гипогаммаглобулинемии;

• возможность реактивации инфекции.

Пациентов следует проинформировать о необходимости раннего распознавания инфекции и немедленного обращения к врачу при появлении соответствующих признаков (озноб, лихорадка, симптомы инфекции мочеполовых путей, верхних дыхательных путей, гепатита, герпеса, неврологические нарушения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
2. Klareskog L., Cartina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659–72.
3. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376:1094–108.
4. Alamanos Y., Drosos A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4:130–6.
5. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Науч-практич ревматол 2008;4:4–13.
6. Crowson C.S., Matteson E.L., Myasoedova E. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune diseases. Arthr Rheum 2011;63:633–9.
7. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthr Rheum 2009;60:661–8.
8. Klareskog L., Gregersen P.K., Huizinga T.W.J. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis 2010;69:2062–6.
9. Kokkonen H., Soderstrom I., Rocklov J. et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62:383–91.
10. Deane K.D., O'Donnell C.I., Hueber W. et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. Arthr Rheum 2010;62:3161–72.
11. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2010;2:71–82.
12. Lied G.A., Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. Scand J Imunol 2010;73:1–7.
13. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis. Semin Immunopathol 2010;04 Feb (on line).
14. Abdulahad W.H., Boots A.M.H., Kallenberg C.G.S. FoxP3+ CD4+T cells in systemic autoimmune diseases: the delicate balance between true regulatory T cells and effector Th-17 cells. Rheumatology 2011;50:646–56.
15. Smolen J.S., Aletaha D., Bijsma J.W.J. et al. For the T2T Exspert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
16. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
17. Schipper L.G., van Hulst L.T.C., Groll R. et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. Rheumatology 2011;5–17.
18. Buch M.H., Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2001;23:245–51.
19. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
20. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheumatol 2009;5:531–41.
21. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер арх 2007;5:5–8.
22. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–71.
23. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. II):2–29.
24. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisi onal definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthr Rheum 2011;63:573–86.
25. Alethaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthr Rheum 2010;62:2569–81.
26. Scherer H.U., Dorner T., Burmester G.R. Patient-tailored therapy in rheumatoid arthritis: an editorial review. Curr Opin Rheumatol 2011;22:237–45.
27. Isaacs J.D., Ferraccioli G. The need for personalized medicine for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; Nov 10, doi:10.1136/ard.2010.135376.
28. O'Rielly D.D., Rahman P. Pharmacogenetics of rheumatoid arthritis: potential targets from susceptibility genes and present therapies. Pharmacogenom Personal Med 2010;3:15–31.
29. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2004;350:2572–81.
30. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ

arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. Arthr Rheum 2006;54:1390–400.
31. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthr Rheum 2006;54:2793–806.
32. Emery P., Deodhar A., Rigby W.F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and anadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). Ann Rheum Dis 2010;69:1629–35.
33. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zebrini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimes in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). Rheumatology 2010;49:1683–93.
34. Mease P.J., Cohen S., Gaylis N.B. et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. J Rheumatol 2010;37:917–27.
35. Tak P.P., Rigby W., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with Rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. Ann Rheum Dis 2011;70:39–46.
36. Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. et al. Rituximab in combination with methotrexate (MTX) significantly inhibits joint damage in patients with early active RA who are naive to MTX: two year radiographic outcome from a randomized, active comparator, placebo controlled trial (IMAGE). Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3): 67[OP0049].
37. Lee Y.H., Bae S.-C., Song G.G. The efficacy and safety of Rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int 2010;16 may.
38. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. The Cochrane Library 2009, 4. Willey & Sons, Ltd, 2009.
39. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewires informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
40. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a metaanalysis. Ann Rheum Dis 2011;70:266–71.
41. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels R.M. et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol 2010 (on line).
42. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin Arthr Rheum 2010;39:425–41.
43. Pierreisnard A., Issa N., Barnetche T. et al. Clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequate responders to methotrexate: a metaanalysis. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):2267.
44. Shoels M., Wong J.B., Aletaha D., Smolen J.S. Comparative effectiveness of biological treatment options following tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systemic review and indirect pairwise meta-analysis. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):1795.
45. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (предварительные результаты Российского регистра). Тер арх 2008;8:57–62.
46. Nasonov E., Sigidin I.A., Aseeva E.A. et al. Rituximab in patients refractory RA: routine care data of the Russian Biologic Register. Ann Rheum Dis 2010;69(Supl. 3):53.
47. Lukina G., Sigidin I.A., Aseeva E.A. et al. Rituximab combinations in rheumatoid arthritis patients: methotrexate versus leflunomide. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):536[SAT0148].
48. Van Vollenhoven R.F., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Characterisation of RA patients not requiring retreatment with Rituximab within 12 month after the first course – a CERERRA study. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):380[FRI0195].
49. Chatzidionysiou K., Lie E., Nassonov E. et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. Ann Rheum Dis 2011;70:1575–80.
50. Chatzidionysiou K., Lie E., Nassonov E. et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic

drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. Ann Rheum Dis 2011; Oct 4, 10.1136/annrheumdis-2011-200003.
51. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. Arthr Rheum 2009;10 Dec.
52. Gruyssen B.V., Durez P., Westhovens R. et al. The Belgian MIRA (Mabthera in rheumatoid arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies. Arthr Res Ther 2010;12:R169.
53. Wendler J., Wassenberg S., Tony H.-P. et al. Predictive value of rheumatoid factor (RF) titre for treatment response to rituximab (RTX) in the German RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):546[SATO177].
54. Keystone E.C., Emery P., Peterfy C.G. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009;68:216–21.
55. Cohen S., Keystone E., Genovese M. et al. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab at 2 years: REFLEX study. Ann Rheum Dis 2010;69:1158–61.
56. Keystone E., Fleishmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. Arthr Rheum 2007;56:3896–908.
57. Keystone E., Fleishmann R., Emery P. et al. Sustained efficacy is achieved with repeat courses of rituximab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to one or more TNF inhibitors. Rheumatology 2010;49(Suppl. 1):98(173).
58. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Nice technology appraisal guidance 126, 2007.
59. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66:143–50.
60. Buch M.H., Smolen J.S., Betteridge N. et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:909–20.
61. Gottenberg J.-E., Miceli-Richard C., Ducot B. et al. Markers of B lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. Arthr Res Ther 2009;11:114.
62. Moura R.A., Cascao R., Perpetuo I. et al. Cytokine patern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. Rheumatology 2010; Nov 2, doi:10.1093/rheumatology/keq338.
63. Moura R.A., Weinmann P., Pereira P.A. et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. Rheumatology 2010;49:1082–92.
64. St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50:3432–43.
65. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthr Rheum 2006;54:26–37.
66. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008;372:375–82.
67. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.C. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis 2009;68:1870–5.
68. Bingham III C.O., Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunisation responses in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab. Arthr Rheum 2010;62:64–74.
69. Emery P., Breedveld F., Martin-Mola E. et al. Relationship between peripheral B cell levels and loss of EULAR response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):124[OP0233].
70. Mease P.J., Keystone E., Kaell A. et al. Predicting outcome of a second course of rituximab for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II): 434[SAT0019].
71. Mease P., Keystone E., Kaell A. et al. SDAI and CDAI for predicting outcome of a second course of rituximab for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):196[THU0188].
72. Teng Y., Tekstra J., Breedveld F.C. et al. Rituximab fixed re-treatment versus on-demand re-treatment in refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1075–7.
73. Emery P., Mease P.J., Rubbert-Roth A. et al. Retreatment with rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with RA. Rheumatology 2011; Sept 16, doi: 10.1093/rheumatology/ker 253.
74. Thurling R.M., Vos K., Gerlag D.M., Tal P.P. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis. The effects

of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. Arthr Rheum 2008;58:3657–64.
75. Owczarczyk K., Maizus K., Roehrs T. et al. The clinical efficacy of repeated courses of rituximab and the kinetics of B cell depletion in primary Rituximab non-responders. San Francisco: ACR, 2008;1002.
76. Yoo D.H., Jung K.E., Song Y.W. et al. Multicenter, phase IV rituximab trial evaluating efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to prior anti-TNF therapy in Korea. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):682[AB0342].
77. Bastian H., Zinke S., Egerer K. et al. Effects or early rituximab retreatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response after the first cycle: retrospective arthritis cohort study. J Rheumatol 2010;37:1069–71.
78. Dass S., Rawstron A.C., Vital E.M. et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:2993–9.
79. Breedveld F., Agarwal S., Yin M. et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: D cells levels do not correlated with clinical response. J Clin Pharmacol 2007;47:1119–28.
80. Rawston A.C., Villamor N., Ritgen M. et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007;21:956–64.
81. Rawston A.C., de Tute R., Jack A.S., Hillmen P. Flow cytometric protein expression profiling as a systemic approach for developing desease-specific assay: identification of a chronic lymphocytic leukemia-specific assay for use in rituximab-containing regimens. Leukemia 2007;21:2102–10.
82. Vital E.M., Dass S., Rawstron A.C. et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis. Predictors and outcome of re-treatment. Arthr Rheum 2010;62:1273–9.
83. Vital E., Dass S., Buch M.H. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial on the effects of increased dose rituximab in patients with initial incomplete depletion – the extended treatment with rituximab in rheumatoid arthritis (EXTRA) trial. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):147[0P0275].
84. Bukhari M., Abernethy R., Deighton C. et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011.
85. Vital E., Dass S., Rawstron A.C., Emery P. Combination rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):90.
86. Wendler J., Soerensen H., Tony H. et al. Effectiveness and safety of rituximab (RTX)-monotherapy compared to RTX-combination therapy with methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF) in the German RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):76.
87. Henes J., Schedel J., Kanz L. et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010;30:709–12.
88. Narvaez J., Torne C.D., Ruiz J.M. et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62(Suppl.):S748[1796].
89. Martinez Perez R., Velloso M.L., Mayordomo L., Marenco J.L. Is it effective of 500 mgr of Rituximab in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):683[AB0348].
90. Van Vollenhoven R.F. More or less Rituximab? Biology and clinical, regulators and researches. Arthr Rheum 2010;Nov 09;doi:10.1002/art.30154.
91. De Vita S., Zaja F., Sacco S. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2002;46:2029–33.
92. Cambridge G., Stohl W., Leandro M.J. et al. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following Rituximab treatment: relationship with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. Arthr Rheum 2006;54:723–32.
93. Leandro M.J., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Edwards J.C. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2011;63:608–8.
94. Vital E.M., Rawston A.C., Dass S. et al. Reduced dose Rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. Arthr Rheum 2011;63:603–8.
95. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. М.: Изд-во «МегаПро», 2010;110 с.
96. Behrens F., Koehm M., Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weakness. Curr Opin Rheumatol 2011;23:282–7.
97. Jones P.B.B., White D.H.N. Reapraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Open Access Rheumatol Res Rev 2010;2:53–71.
98. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;59:762–84.
99. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthr Res Ther 2009;11(Suppl. 1):1.
100. Villeneuve E., Haraoui B. To switch or to change class – the

biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2010;6:301–5.
101. Lloyd S., Bujkiewicz S., Wailoo A.J., Scott D. The effectiveness of anti-TNF alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta analysis. Rheumatology 2010;49;doi: 10.1093/rheumatology/keq169.
102. Papagoras C., Voulgari P.V., Drosos A.A. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2010;9:574–82.
103. Rendas-Baum R., Wallenstein G.V., Koncz T. et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Arthr Res Ther 2011;13:R25; doi:10.1186/ar3249.
104. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthr Rheum 2007;56:1417–23.
105. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agents. Ann Rheum Dis 2010;69:387–93.
106. Finckh A.F., Dudler F.J., Moeller B. et al. Effectivenes of rituximab versus alternative TNF antagonists in preventing radiographic joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF antagonists. Ann Rheum Dis 2010:69(Suppl. 3):383[FRI0204].
107. Gomez-Reino J.-J., Sanmarti R., Azpeitia D. Rituximab compared with future tumor necrosis factor (TNF) antagonist therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who had previously failed TNF antagonist therapy: results of a prospective, observational study. Ann Rheum Dis 2009;8(Suppl. 3):42[FRI0257].
108. Gomez-Reino J.-J., Sanmarti R., Romero A.B. et al. Rituximab vs. TNF-inhibitor cycling in patients who previously failed to TNF-inhibitors: the MIRAR Study. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):409.
109. Chatzidionysiou S., Carli G., van Vollenhoven R. Rituximab versus anti-TNF in patients who have previously failed one or more anti-TNF in ab observational cohort, the SARASTRA study. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):1025.
110. Chatzidionysiou K., van Vollenhoven R. Rituximab vs. anti-TNF after failure of anti-TNF: an observational study. Arthr Rheum 2010;2(Suppl. 10):410.
111. Venkatachalam S., Sandhu J., Roskell S. Options after failure of TNF inhibitor in rheumatoid arthritis – rituximab or another TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 2009;8(Suppl. 3):579.
112. Ancuta I., Codreanu C., Ionescu R.M. et al. Real life analysis of the Romanian experience in switching from anti-TNF based therapy to Rituximab. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):405.
113. Kekow J., Muller-Ladner U., Schullze-Koops H. et al. Real life treatment with Rituximab in TNF blocker non-respoders is superior to treatment with a second TNF blocker. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):406.
114. Blom M., Kievit W., den Broeder A. et al. Comparison of the Effectiveness of Rituximab and a third TNF blocking agents after failure of two TNF blocking agents in daily clinical practice. San Francisco: ACR, 2008;370(abst).
115. Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. Part review of NICE technology appraisal guidance 36, August 2010.
116. Genovese M.C., Cohen S., Moreland L.S. et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthr Rheum 2004;50:1412–29.
117. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. Ann Rheum Dis 2007;66:228–34.
118. Blank N., Max R., Schiller M. et al. Safety of combination therapy with Rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009;48:440–1.
119. Feuchtenberger M., Kneitz C., Roll P. et al. Sustained remission after combination therapy with Rituximab and etanercept in two patients with rheumatoid arthritis after TNF failure: case report. Open Rheum J 2009;3:9–13.
120. Koumakis E., Wipff J., Avouac J. et al. Severe refractory rheumatoid arthritis successfully treated with combination Rituximab and anti-tumor necrosis factor-α blocking agents. J Rheumatol 2009;36:2125–6.
121. Woyach J.A., Lin T.S., Lucas M.S. et al. A phase I/II study of Rituximab and etanercept in patients with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Leukemia 2009;23:912–8.
122. Grenwald M., Desert P., Shergy W. et al. Safety of rituximab in combination with a TNF inhibitors and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial (TAME). Arthr Rheum 2009;60:5732.
123. Owczarczyk K., Hellmann M., Fliedner G. et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving Rituximab monotherapy in comparison with patients receiv-

ing concominant methotrexate. Ann Rheum Dis 2008;67:1648–50.
124. Hellman M., Jung N., Owczarczyk K. et al. Succesful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using Rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47:929–30.
125. Gottenberg J.E., Debandt M., Le Groff B. Treatment of rheumatoid vasculitis with Rituximab: data from the French registry AIR (Autoimmunity and Rituximab). Boston: ACR, 2007;1229[481].
126. Asssmann G., Pfreundschuh M., Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associared cutaneous ulcer. Clin Exp Rheumatol 2010;28(Suppl. 57):81–3.
127. Maher L.V., Wilson J.R. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with Rituximab. Rheumatology 2006;doi:10.1093.
128. Fujikawa K., Kawakami A., Hayashi T. et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. Mod Rheumatol 2010;20:86–9.
129. Glace B., Gottenberg J.-E., Mariette X. et al. Efficacy of Rituximab on pulmonary rheumatoid nodules: data of 8 patients of the French AIR/PP register. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):377[FRI0188].
130. Weinreb N., Rabinowitz A., Dellaripa P.F. Benefical response to Rituximab in refractory Felty's syndrome. J Clin Rheumatol 2006;12:48.
131. Lekharaju V., Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:1352.
132. Sordet C., Gottenberg J.-E., Hellmich B. et al. Lack of efficacy of Rituximab in Felty's syndrome. Ann Rheum Dis 2005;64:332–3.
133. Guignard S., Gossec L., Bandinelli F., Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occuring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systemic review of 2707 patients. Clin Exp Rheumatol 2008;26:23–9.
134. Caramaschi P., Bambara L.M., Pieropan S. et al. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. Joint Bone Spine 2009;76:333–42.
135. Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthr Rheum 2002;46:1470–9.
136. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114–23.
137. Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008;67:1096–103.
138. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003;349:1907–15.
139. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:865–76.
140. Winblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2006;54:2807–16.
141. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2007;66:228–34.
142. Bejarano V., Quin M., Conaghan P.G. et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;59:1467–74.
143. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Results of the Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2003;30:2563–71.
144. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. Arthr Rheum 2004;50:1400–11.
145. Kim H., Lee S., Song T. et al. A randomized, double blind, placebo controlled phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate APLAR. J Rheumatol 2007;10:9–16.
146. Miasaka N. Clinical investigation in high disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standart and general evaluation. The Change study. Mod Rheumatol 2008;18:252–62.
147. Van de Putte L.B.A., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004;63:508–16.
148. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. Arthr Rheum 2003;48:33–45.
149. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:478–86.
150. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340:253–9.
151. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363:675–81.
152. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000;343:1594.
153. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999;354:1932–9.
154. Quin M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poorly-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdeawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2005;52:27–35.
155. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
156. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre Randomised Placebo Controlled Trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.
157. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthr Rheum 2008;58: 2968–80.
158. Kremer J., Fleischmann R., Brzezicki J. et al. Tocilzumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. Ann Rheum Dis 2009;68 (Suppl. 3):122(OP-0157).
159. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to TNF-alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: The GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009;68(6):789–96.
160. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009;374:210–21.
161. Keystone E., Heijde D., Mason D.Jr. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthr Rheum 2008;58:3319–29.
162. Smolen J.S., Landewe R., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009;8:797–804.
163. Combe B., Codreanu C., Fiocco U. et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combaned, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis 2006;65:1357–62.
164. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab, combined with background treatment, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2006;54:1075–86.
165. Pham T., Fautrel B., Gottenberg J.-E. et al. Rituximab (MabThera) therapy and safethy management. Joint Bone Spain 2008;75:(Suppl. 1):S1–S100.
166. Deighton C., Hyrich K., Ding T. et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology 2010;March 22 (on line).

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО РЕВМАТОЛОГОВ

Глава 4 Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.Л. Насонов
*от имени руководителей центров генно-инженерной биологической терапии, участвующих в регистре АРБИТР**

*Аланцева Ж.В., Псков, Городская больница; Аношенкова О.Н., Томск, Городская поликлиника №1; Артеменко Н.А., Ростов-на-Дону, Ростовский ГМУ; Архангельская Г.С., Самара, МСЧ №12; Базевич Л.А., Брянск, Брянский ревматологический центр; Банникова И.Г., Сургут, Окружной ревматологический центр; Баранов А.А., Ярославль, ГКБ №5; Бручкус Е.А., Санкт-Петербург, СПбГМУ им. И.П. Павлова; Булдаков С.Г., Ижевск, Республиканский КДЦ; Ветчанинова Т.В., Соликамск, Городская больница №3; Виноградова И.Б., Ульяновск, ОКБ; Волкорезов И.А., Липецк, МУЗ ЦКБ г. Липецка; Вороненкова Е.А., Москва, Клиника госпитальной терапии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова; Давиденко Н.В., Москва, Больница МЛСО; Давыдова А.Ф., Краснодар, ККБ №1; Джамалутдинова А.Д., Махачкала, МУП поликлиника №9; Дубиков А.И., Владивосток, ГКБ №2; Елонаков А.В., Москва, МОНИКИ; Еникеева Г.Р., Уфа, ГКБ №13; Земерова Е.В., Ханты-Мансийск, Окружной ревматологический центр; Злобина Т.И., Иркутск, КБ №1, ГРЦ; Зонова Е.В., Коненков В.И., Новосибирск, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии РАМН; Зубова М.Д., Пермь, Краевая Пермская клиническая больница; Зудбинов Ю.И., Ростов-на-Дону, ОКБ №2; Зяблова Н.Н., Барнаул, ГУЗ Краевая клиническая больница; Иванова О.Н., Воронеж, Областной ревматологический центр; Иливанова Е.П., Санкт-Петербург, ЛОКБ; Камалова Р.Г., Уфа, РКБ им. Г.Г. Куватова; Киринова Н.З., Элиста, ГУ Республиканская больница; Ключникова Е.П., Красноярск, Краевая клиническая больница №1; Князева Л.А., Курск, Курский ГМУ; Коршунов Н.И., Ярославль, ОКБ; Кропотина Т.В., Омск, ОКБ; Куликов А.И., Ростов-на-Дону, ОКБ №2; Кухтина Н.В., Мурманск, ОКБ; Мазуров В.И., Санкт-Петербург, РМАПО; Максакова Л.С., Соликамск, Городская больница №2; Малинина И.П., Калининград, ОКБ; Марковская М.Ф., Абакан, Республиканская больница; Маруценко И.М., Петрозаводск, Республиканская больница им. В.А. Баранова; Машталова О.Г., Ростов-на-Дону, КБ №1 ЮОМЦ ФМБА России; Мезенова Т.В., Москва, НМХЦ им. Н.И. Пирогова; Меньшикова Л.В., Иркутск, Областной КДЦ; Насонов Е.Л., Москва, НИИР РАМН; Несмеянова О.Б., Челябинск, Областной ревматологический центр; Никуленкова Н.Е., Владимир, ОКБ; Огнева Е.А., Астрахань, ГКБ №3; Оттева Э.Н., Хабаровск, Краевая клиническая больница №1; Павлова А.Б., Черкесск, Республиканская клиническая больница; Паневкина И.В., Шахты, БСМП им. В.И. Ленина; Петрова И.И., Санкт-Петербург, СЗОМЦ; Плаксина Т.В., Нижний Новгород, ОКБ им. Н.А. Семашко; Платонов Д.Ю., Тверь, ОКБ; Плетнева Л.Н., Железногорск, МСЧ №51; Попова Т.А., Екатеринбург, ГКБ №40; Раскина Т.А., Кемерово, Кемеровская ГМА; Рябицева О.Ф., Екатеринбург, СОКБ №1; Савельева Л.В., Пермь, МУЗ городская поликлиника №2; Савина Л.Н., Омск, Городская больница №2; Сайковский Р.С., Москва, ГКБ №83; Салихов И.Г., Казань, ГКБ №1; Семагина О.В., Самара, ОКБ им. М.И. Калинина; Сизиков А.Э., Новосибирск, НИИ Клинической иммунологии; Синенко А.А., Владивосток, Краевой ревматологический центр; Смирнова Е.А., Кострома, ГКБ №1; Солодовникова Л.В., Саранск, МСЧ Резинотехника; Сороцкая В.Н., Тула, Тульская областная больница; Степанова С.Г., Челябинск, ГКБ №6; Стовба Т.С., Уфа, Поликлиника госпиталя ветеранов войн; Титов А.М., Саранск, Республиканская клиническая больница; Троегубова Л.А., Киров, ОКБ; Фадиенко Г.Р., Тюмень, Областной ревматологический центр; Феденкова Л.Н., Нижневартовск, ГКБ №1; Хахичева Л.С., Орел, ОКБ; Хачкинаев Г.А., Ростов-на-Дону, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный» ОАО «РЖД»; Чернов А.С., Волгоград, ГКБ №25; Черных Т.М., Воронеж, ОКБ № 1; Чиркова Е.В., Пермь, МСЧ №3; Шабалина Т.В., Кострома, ОКБ; Шикина Е.А., Москва, Центральный клинический госпиталь МВД; Шкиль Л.М., Красноярск, ГКБ №20, Краевой ревматологический центр; Юдина Н.В., Кызыл, Республиканская поликлиника; Якушева О.М., Сочи, Городская больница №4; Якушин С.С., Рязань, Областной кардиологический диспансер.

В 2007 г. в России был создан регистр пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих лечение препаратом ритуксимаб (РТМ), – АРБИТР (**Р**егистр **БИ**ологической **Те**Р**а**пии) – и были открыты 87 центров генно-инженерной биологической терапии. В апреле 2009 г. Российский регистр вошел в Сотрудничество европейских регистров по ритуксимабу при ревматоидном артрите (CERERRA). В настоящее время CERERRA включает 10 европейских стран: Данию, Испанию, Нидерланды, Норвегию, Россию, Словению, Финляндию, Чехию, Швейцарию, Швецию.

Целью настоящей работы было исследование терапевтического потенциала и безопасности РТМ в условиях реальной клинической практики по материалам Российского регистра АРБИТР.

В работе представлены данные о применении РТМ у 1003 больных РА. Их общая клиническая характеристика приведена в табл. 4.1. Среди больных преобладали женщины среднего возраста с высокой активностью заболевания; 79,2% были позитивными по ревматоидному фактору (РФ), у 88% определялись антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). До назначения РТМ пациенты без достаточного эффекта получали активную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; в среднем 2,3 препарата), 60% больных лечились глюкокортикоидами (ГК), и у 29% ранее отмечалась неэффективность или непереносимость ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), преимущественно инфликсимаба.

РТМ применялся в основном по классической схеме: в виде медленных внутривенных инфузий по 1000 мг в 1-й и 15-й дни, с внутривенной премедикацией метилпреднизолоном (100 мг).

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее определение числа припухших (воспаленных) и болезненных суставов, СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), биохимическое исследование крови, исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.

Результаты лечения оценивались по критериям EULAR через каждые 8 нед, основным критерием эффективности проводимой терапии считался результат, полученный к 24-й неделе каждого курса. Повторные курсы лечения РТМ проводились в среднем через 7–9 мес.

У большинства больных, получивших лечение РТМ, отмечался весьма высокий лечебный эффект (рис. 4.1, с. 329). При оценке клинического эффекта по критериям EULAR после первого курса РТМ (через 24 нед) хороший и удовлетвори-

Таблица **4.1**

Клиническая характеристика пациентов (n=1003)

Показатель	Значение
Возраст, годы	47±12
Длительность болезни, годы	10±7,3
РФ+, % (n=655)	79,2
АЦЦП+, % (n=192)	88
Число предшествующих БПВП	2,3±1,2
Предшествующее назначение ГИБП, % (n=294)	29,3
DAS 28	6,4±1,0
HAQ	1,9±0,7
ГК перорально, % больных	60

Примечание. РФ+ при значениях >20 Ед/мл.

тельный результат регистрировался у 83,7% пациентов, после проведения 2-го курса – у 86,5%, после 3-го – у 80% больных. Статистических различий по эффективности между курсами зарегистрировано не было. Частота развития ремиссий нарастала в зависимости от количества проведенных курсов лечения и составила после 1-го курса 11,1%, после 2-го – 15,6%, после 3-го – 17,8%.

Большинство пациентов получали РТМ в стандартной дозе (две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед), 41 больному препарат назначался по 500 мг с таким же интервалом. 396 пациентов получили два курса РТМ, 125 – три курса. Результаты назначения различных доз представлены на рис. 4.2 (с. 329). Оказалось, что при использовании двух основных доз РТМ различий в клиническом эффекте трех курсов получено не было.

В настоящее время широко обсуждается вопрос относительно определения предикторов хорошего ответа на конкретный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП). Принимая во внимание механизм действия РТМ (устранение В-клеток, которые играют важную роль в патогенезе РА), особое внимание было сосредоточено на уровне продуцируемых В-клетками аутоантител – РФ и АЦЦП, высоко специфичных для РА. Поэтому нами специально был проведен анализ оценки эффективности назначения РТМ в зависимости от наличия в сыворотке крови этих аутоантител (рис. 4.3, с. 330).

Данные анализа показали, что больные с РФ-позитивным РА достигли достоверно большего уменьшения DAS 28 по сравнению с РФ-негативными пациентами к 3-му и 6-му месяцам наблюдения. В эти же сроки наблюдалась тенденция к более высокой эффективности и у пациентов с АЦЦП-позитивным РА, однако достоверных различий между сравниваемыми группами у наших больных получено не было. При сравнении результатов лечения пациентов с одновременным наличием или отсутствием РФ и АЦЦП достоверно более выраженное улучшение регистрировалось у больных с наличием обоих аутоантител к 3-му месяцу терапии. Эта тенденция сохранялась и к 6-му месяцу, но степень уменьшения DAS 28 в обеих группах не различалась. Возможно, это связано с более медленным развитием эффекта у серонегативных пациентов.

Очень важным является вопрос о том, когда необходимо проводить повторные курсы РТМ больным РА. Ранее считалось, что повторное назначение этого препарата показано при появлении первых признаков обострения РА («лечение по показаниям» – ЛП) и не ранее 6 мес после первого курса. В настоящее время помимо этого принципа терапии существует также другая стратегия проведения повторных курсов РТМ в соответствии с принципом «treat to target» (ТТ), т. е. лечением до достижения цели, а именно клинической ремиссии. При этом подходе повторный курс РТМ назначается через 6 мес после первого курса, если к этому времени не достигнута клиническая ремиссия. Такая стратегия представляется более перспективной, поскольку она закрепляет эффект первого курса РТМ, не ожидая очередного обострения РА, и позволяет более строго контролировать активность заболевания.

Анализ зависимости лечебного эффекта РТМ от длительности интервала между курсами назначения этого препарата на материале регистра АРБИТР подтверждает преимущества стратегии ТТ. По нашим данным, при длительности интервала между курсами РТМ менее 35 нед активность РА к началу 2-го курса была достоверно ниже, чем при назначении препарата через более длительный период времени (рис. 4.4, с. 330).

У больных, получивших повторный курс РТМ менее чем через 28 нед после первого курса, частота обострений РА была достоверно ниже, чем у пациентов с более длительным интервалом между курсами (рис. 4.5, с. 331), и составила соответственно 43,5 и 71%.

Эта закономерность сохранялась и при проведении 3-го курса РТМ – соответствующие показатели составили 40 и 76,2%.

Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что эффективность РТМ в лечении больных РА существенно повышается, если он применяется в комбинации с метотрексатом (МТ). Однако существует категория больных РА, у которых имеются непереносимость МТ или противопоказания к его назначению, что приводит к использованию РТМ в виде монотерапии либо в комбинации с другими БПВП, прежде всего лефлуномидом (ЛЕФ). В настоящее время накапливаются собственные данные по использованию комбинированной терапии РТМ с МТ или ЛЕФ.

Среди больных Российского регистра, завершивших 24-недельный период наблюдения после 1-го курса, у 404 РТМ комбинировался с МТ, у 55 – с ЛЕФ. У 90 пациентов РТМ применялся в качестве монотерапии (РТМ-моно). Второй курс терапии проведен соответственно у 128; 14 и 15 пациентов.

При оценке клинического эффекта по критериям EULAR после первого курса РТМ (через 24 нед) в группе РТМ+МТ хороший и удовлетворительный результат регистрировался у 85,4% пациентов, в группе РТМ+ЛЕФ – у 85,5%, а в группе РТМ-моно – у 74,4%; после проведения 2-го курса – у 88,3; 78,6 и 73,3% соответственно. Частота развития ремиссий составила в группе РТМ+МТ после 1-го курса лечения 11,9%, после 2-го – 13,9%, в группе РТМ+ЛЕФ – 10,9 и 14,3%, а в группе РТМ-моно – 6,7 и 13,3% соответственно. Статистических различий по эффективности между курсами зарегистрировано не было.

Следует отметить, что среди получавших комбинированную терапию РТМ+ЛЕФ нуждалось в проведении повторного курса РТМ в течение года достоверно меньшее число пациентов (17,1%), чем при назначении РТМ+МТ (36,9%) и РТМ-моно (36%).

Побочные эффекты встречались достоверно чаще в группе больных, получающих РТМ-моно (46,3%), по сравнению с РТМ+МТ (31,9%) и РТМ+ЛЕФ (28,6%). В то же время частота инфекций при комбинировании РТМ с ЛЕФ после второго курса терапии оказалась выше, чем при его сочетании с МТ (табл. 4.2).

Таким образом, комбинированная терапия РТМ+ЛЕФ по своей эффективности и переносимости существенно не отличалась от комбинации РТМ+МТ, поэтому сочетание РТМ+ЛЕФ может считаться обоснованной альтернативой комбинации РТМ+МТ в тех случаях, когда последняя оказывается невозможной (в частности, в связи с плохой переносимостью МТ).

Нами был проведен сравнительный анализ эффективности РТМ у больных ранним (длительность заболевания до 2 лет) и развернутым (длительность заболевания >2 лет) РА. Среди больных с ранним РА 24-недельный период наблюдения завершили 52 пациента, с развернутым РА – 563. В обеих группах больные были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам. Достоверные различия наблюдались только по частоте назна-

Таблица **4.2**

Частота инфекций при лечении РТМ – в виде монотерапии или в сочетании с БПВП

Сопутствующие БПВП	Частота нежелательных явлений	
	1-й курс	2-й курс
МТ	52/636 (8,2%)	14/266 (5,6%)
ЛЕФ	11/105 (10,5%)	4/27 (16,7%)
Моно	20/164 (12,2%)	3/53 (5,7%)

чения БПВП, ГК и рентгенологической стадии болезни, что полностью соответствует различиям в длительности РА между пациентами сопоставляемых групп. Так, в группе больных с ранним РА количество ранее назначенных БПВП составило 1,3±0,8, а у больных с развернутой стадией РА – 2,4±1,2; сопутствующая терапия ГК проводилась у 55 и 69% соответственно. В группе больных с ранним РА преобладали больные со II рентгенологической стадией, в группе с развернутым РА – с III стадией.

В результате терапии РТМ хороший и удовлетворительный эффект по критериям EULAR наблюдался при раннем РА у 94,2% пациентов, а при развернутой стадии болезни – у 82,6% (рис. 4.6, с. 331). Более того, при раннем РА частота развития хорошего эффекта была достоверно выше и составила 34,6% по сравнению с 22,4% при развернутом РА. Частота развития ремиссий также была достоверно выше в группе больных с ранним РА и составила 20,8% по сравнению с 10,3% при развернутом РА (рис. 4.7, с. 331).

Переносимость РТМ в целом оказалась хорошей. Среди наших 1003 больных побочные эффекты регистрировались у 192 (19,1%). Общее число нежелательных явлений составило 327. Серьезные побочные эффекты встретились у 31 (3,1%) пациента и явились причиной отмены препарата у 18 (1,8%). Они включали отек Квинке у 6 пациентов, выраженную крапивницу у 3, развитие сердечной недостаточности у 2, инсульт у 2. Другие серьезные побочные эффекты встретились редко (каждый у одного больного): острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, нефропатия, острое ощущение удушья и злокачественная опухоль. Связь перечисленных явлений с назначением РТМ весьма вероятна для реакций, имеющих очевидную аллергическую природу (отек Квинке, крапивница, ощущение удушья), в остальных случаях она не представляется убедительной. После первого курса РТМ развились 16 из 18 рассмотренных нежелательных явлений.

Инфузионные реакции отмечены у 87 больных. Наиболее часто они встречались при проведении первой инфузии первого курса – в 7,1%; после второй инфузии они развились только в 1,5% случаев. В дальнейшем частота инфузионных реакций оставалась очень низкой, оставаясь в пределах 3,3–0,9%.

Инфекционные побочные эффекты имели место в 129 случаях и у основного большинства больных выражались в развитии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и появлении кожных герпетических высыпаний. Их количество после первого курса составило 93, после второго – 27 и после третьего – 9.

Таким образом, анализ материалов Российского регистра подтверждает высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость РТМ при лечении РА. Количество побочных эффектов препарата относительно невелико и уменьшается при проведении повторных курсов. В условиях реальной клинической практики его назначение приводит к значительному улучшению и в части случаев к клинической ремиссии как при РФ-позитивном, так и при РФ-негативном РА. Тем не менее наличие РФ может считаться одним из предикторов положительного ответа на назначение РТМ. Результаты анти-В-клеточной терапии могут быть существенно улучшены при раннем применении РТМ и при проведении его повторных курсов до появления симптомов обострения заболевания в соответствии с современной стратегией целенаправленного лечения. Можно полагать, что дальнейшее накопление материалов регистра АРБИТР позволит еще более усовершенствовать терапию РТМ.

Глава 5 Влияние ритуксимаба на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом

В.Н. Амирджанова, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов

Качество жизни (КЖ) является одним из ключевых понятий современной медицины и, в том числе, ревматологии, позволяющим проанализировать физиологические, психологические и социальные проблемы больного человека. Необходимость всесторонней оценки влияния болезни на важнейшие функции человека очевидна, а возможность количественного их измерения и мониторинга в процессе лечения до недавнего времени представлялась маловероятной. Тем не менее в течение последних трех десятилетий был разработан уникальный подход, позволивший принципиально изменить традиционный взгляд на проблему болезни и больного. В основу его было положено понятие КЖ.

Основой концепции по изучению КЖ стала строгая научная методология, основанная на принципах доказательной медицины и требованиях «качественной клинической практики», были созданы и валидированы основные инструменты для ее оценки. Для концепции исследования КЖ характерны три основных признака [1].

1. Многомерность. Понятие КЖ включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека. КЖ, связанное со здоровьем, оценивает компоненты, как не ассоциированные, так и связанные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние заболевания и лечения на состояние больного.

2. Изменяемость во времени. КЖ меняется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом экзогенных и эндогенных факторов. Данные о КЖ позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии.

3. Участие больного в оценке его состояния. Эта составляющая КЖ является особенно важной. Оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния. Данные о КЖ наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, позволяют составить полную и объективную картину болезни.

Концепция исследования КЖ имеет широкие сферы применения в ревматологии:

1. Проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска и обеспечение их дальнейшего динамического наблюдения.
2. Оценка эффективности программ терапии в клинических исследованиях новых и традиционных методов лечения, разработке стандартов терапии ревматических заболеваний.
3. Экономическое обоснование методов лечения с учетом показателей «цена–качество» и «стоимость–эффективность».
4. Обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения.
5. Разработка прогностических моделей течения и исходов заболевания.

В настоящее время в ревматологии изучение КЖ больных принято проводить с применением общепризнанных международных инструментов исследования – общих и специфических опросников, каждый из которых служит определенным целям. Общие опросники измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и могут быть использованы для сравнения пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ в популяции, тогда как специфические инструменты ориентированы в большей степени на проблемы, связанные с определенными заболеваниями. Так как оригиналы опросников изначально были созданы на английском языке, вопросы их языковой адаптации, проверки психометрических свойств (оценки надежности, валидности и чувствительности) всегда встают перед исследователями в России. Русские версии Европейского опросника качества жизни (EuroQol-5D – EQ-5D) [2] и Анкеты оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ) [3] зарегистрированы Международной организацией по изучению КЖ – ISOQOL, исследования их психометрических свойств проведены Институтом ревматологии РАМН. Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга валидирована русская версия опросника SF-36 v.2 (SF-36) [4].

Наиболее адекватным инструментом оценки здоровья для больных ревматоидным артритом (РА) является опросник HAQ. Индекс HAQ в основном определяет функциональное состояние больного и возможность выполнения им определенных действий в повседневной жизни. Он тесно взаимосвязан с основными показателями при РА (активностью заболевания, утомляемостью и уровнем боли), которые вносят существенный вклад в психологическое, эмоциональное и социальное состояние пациентов. Поэтому он может быть косвенно отнесен к показателям КЖ.

Значения индекса HAQ от 0 до 0,5 балла считаются «нормальными» и соответствуют показателям популяционного контроля – респондентов соответствующего пола и возраста.

При оценке эффективности терапевтических и реабилитационных программ, а также оперативных методов лечения РА эффект терапии может считаться **отсутствующим** при разнице значений индекса $\Delta HAQ<0,22$ балла, **умеренному** клиническому улучшению соответствует разница показателей $0,22\leqslant\Delta HAQ\leqslant0,36$ (20% улучшение по критериям ACR). Эффект терапии может считаться **значительным**, если различия соответствуют изменениям HAQ в пределах $0,36<\Delta HAQ<0,8$ (50% эффект терапии); **выраженному** клиническому улучшению соответствуют изменения $\Delta HAQ\geqslant0,80$ балла (70% улучшение по критериям ACR). Минимальными клинически значимыми изменениями (МКЗИ) индекса HAQ общепризнанно считается его динамика, равная 0,22 балла [5, 6].

Величина МКЗИ для отдельных доменов (шкал) общего опросника SF-36 и суммарных измерений физического (Physical Component Summary – PCS) и психологического (Mental Component Summary – MCS) здоровья была определена при РА, остеоартрозе, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, системной красной волчанке, фибромиалгии. Расчет был основан на определении величин корреляций улучшения, о котором сообщают пациенты, с общей активностью заболевания. Изменения от 5 до 10 баллов по всем шкалам SF-36 и от 2,5 до 5 баллов по суммарным измерениям PCS и MCS международными исследователями КЖ были приняты за МКЗИ [7, 8]. Другой подход к интерпретации изменений КЖ пациентов по SF-36 связан со сравнением результатов, полученных после проведения определенной терапии, со стандартизованным популяционным контролем соответствующего пола и возраста респондентов. Изменения счета SF-36 в конечном итоге должны стремиться к значениям популяционной

«нормы». Анализ изменений КЖ больных может быть также проведен и по ответам пациентов на отдельные вопросы SF-36 в процессе лечения (например, по уменьшению ограничений при ходьбе, сокращению времени на выполнение определенной работы, уменьшению трудностей при выполнении действий в повседневной жизни, уменьшению боли и улучшению эмоционального состояния) и использован для интерпретации клинически значимых изменений. Важно, чтобы изменения сравнивались с исходным уровнем КЖ.

РА, являясь системным заболеванием, имеет разнообразный спектр нарушений всех сфер жизнедеятельности организма, прежде всего физической, которая определяет индивидуальный уровень КЖ больного. Боль в суставах и ограничение объема движений оказывают значительное влияние на физическую активность, выполнение больными действий в повседневной жизни, способность заниматься спортом, совершать покупки, принимать участие в общественной жизни и поддерживать нормальные взаимоотношения в семье. Однако ухудшение КЖ у больных РА связано не только с выраженными болями в суставах и прогрессирующим ухудшением физических функций, ощущением слабости, утомляемости, скованности в суставах, но и с развитием психологических нарушений по сравнению с популяцией соответствующего пола и возраста респондентов без артритов.

Самооценка пациентом исхода заболевания с точки зрения нарушения функциональной активности, боли, усталости, разработанная для клинических исследований Международной группой по изучению исходов ревматических заболеваний (OMERACT), признана Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR) и является одним из ключевых параметров для оценки активности заболевания и эффективности терапии. Самооценка активности в выполнении пациентами определенных действий в повседневной жизни, входящая как основной компонент в понятие КЖ, связанного со здоровьем, столь же важна, как и традиционные клинические симптомы, лабораторные и инструментальные показатели, определяемые врачом. Это согласуется с современными рекомендациями по «Лечению РА до достижения цели» [9].

В 2004 г. были опубликованы первые результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования влияния ритуксимаба (РТМ) на показатели КЖ [12] у 161 пациента с активным РА. Оценка проводилась через 6 мес терапии в 4 группах пациентов: 1) плацебо (ПЛ) + метотрексат (МТ); 2) РТМ 1000 мг дважды; 3) РТМ 1000 мг дважды + циклофосфамид; 4) РТМ 1000 мг дважды + МТ. Первоначальные значения HAQ во всех группах больных были высокими и колебались от 1,8 до 2,0 балла. Пациенты оставались под наблюдением, пока не потребовался повторный курс лечения. Большая часть больных после активного лечения имели хороший продолжительный ответ на терапию по критериям ACR, и им не потребовалось проведение повторных курсов лечения через 6, 12 и 24 мес наблюдения.

Через 6 мес терапии минимальное клинически значимое улучшение по индексу HAQ было у 45; 68; 59 и 63% пациентов соответствующих групп, а через 12 мес наблюдения 68% больных, дважды получивших 1000 мг РТМ в комбинации с МТ, сохраняли статистически значимое улучшение КЖ по сравнению с 28% пациентов, получающих только МТ.

В РПКИ **DANCER** [13] изучалась взаимосвязь дозы РТМ (две инфузии по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов с РА. Оценивались основные значения показателей индекса HAQ и процент пациентов с позитивными МКЗИ.

К 6-му месяцу наблюдения процент пациентов, имеющих МКЗИ по индексу HAQ, оказался выше в группе больных, получающих большую дозу препарата.

Комбинированная терапия РТМ и МТ была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Исходное значение HAQ у пациентов всех групп было сравнимо (1,7–1,8 балла). Через 6 мес терапии МКЗИ показателей КЖ были у 63% больных, получивших две инфузии РТМ 500 мг + МТ, у 67 % больных, получивших две инфузии РТМ по 1000 мг + МТ, и только у 34% больных на монотерапии МТ. Проведение повторных курсов терапии по эффективности не уступало первому введению.

КЖ больных РА, принимавших РТМ, было в дальнейшем оценено в большом многоцентровом РПКИ **REFLEX** [14, 15]. В него было включено 520 больных РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО α (311 пациентов получали РТМ 1000 мг в первый день лечения и через 2 нед + МТ в течение 6 мес, 209 пациентов – ПЛ + МТ). У большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику HAQ и суммарным измерениям общего опросника SF-36, причем по показателям как суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования средние значения индекса HAQ не различались в группах пациентов, принимавших РТМ (1,9±0,5) и ПЛ (1,9±0,6), т. е. все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния. Через 24 нед у 6% больных, получавших РТМ, значения HAQ снизились до 0,29 балла, что соответствовало отсутствию нарушений жизнедеятельности, и только один пациент (0,5%) из группы ПЛ (на монотерапии МТ) достиг такого же улучшения КЖ (HAQ=0,2). Через 24 нед терапии РТМ КЖ больных РА существенно улучшилось (ΔHAQ=0,4), а в группе ПЛ у большинства пациентов не было достигнуто даже минимального клинически значимого изменения показателей КЖ (ΔHAQ<0,22 балла). Разница суммарных шкал PCS и MCS опросника SF-36 в группе больных, получивших РТМ, соответствовала 4,7 (PCS) и 5,8 (MCS) балла, а в группе ПЛ существенно не изменилась (разница показателей 1,3 и 0,9 балла соответственно). Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА, получивших РТМ в комбинации с МТ. Разница значений шкалы физического функционирования на РТМ составила 13,3 балла, ролевого физического функционирования – 22,3 балла; шкалы боли – 22,1 балла; социальное функционирование улучшилось на 17,4 балла, эмоциональное функционирование – на 21,1 балла, общее здоровье и ментальные функции изменились в пределах МКЗИ на 9,0 и 6,9 балла соответственно. Для группы пациентов, получивших только МТ, достоверного улучшения КЖ не было выявлено, лишь по шкале ролевого физического функционирования разница значений до и после лечения приближалась к минимально значимым изменениям (8,4 балла).

Таким образом, РТМ достоверно превосходил ПЛ по влиянию на КЖ пациентов, различия были статистически значимыми ($p<0,0001$).

В РПКИ **IMAGE** [16, 18] функциональное состояние и КЖ изучались у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ, с длительностью заболевания $\geqslant$8 нед и $\leqslant$4 лет от момента появления симптомов РА. К 52-й неделе исследование закончили более 80% больных. Индекс HAQ, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли и общего состояния здоровья пациентов оценивались в начале исследования, далее в течение 6 мес 1 раз в 4 нед и затем на 32, 40, 48 и 52-й неделях. Шкала усталости (FACIT-Fatigue) оценивалась в начале исследования, через 12, 24, 40 и 52 нед, общий опросник КЖ SF-36 заполнялся больными в начале исследования, на 24-й и 52-й неделях.

Были определены МКЗИ, т. е. те наименьшие изменения в состоянии здоровья пациента, которые являлись для него существенными: для HAQ $\geqslant$ -0,22 балла; SF-36 PSC

⩾5,42 пункта; SF-36 MSC ⩾6,33 пункта; FACIT-Fatigue ⩾4,0 балла. К 52-й неделе наблюдения улучшение функциональной способности пациентов по индексу HAQ было достигнуто во всех группах больных, однако оно было менее выражено в группе больных, получавших ПЛ в комбинации с МТ. Процент больных, имевших МКЗИ, был выше на терапии РТМ в дозах 500 мг дважды и 1000 мг дважды (87,4 и 87,6) по сравнению с монотерапией МТ (77,4).

В начале исследования пациенты с ранним РА имели низкий уровень КЖ, оцененный по опроснику SF-36 в среднем на 1–2 стандартных отклонения ниже по сравнению с популяционными нормами соответствующего пола и возраста. Средние изменения КЖ по суммарным показателям физического и психологического здоровья, индексам HAQ и FACIT-Fatigue, оценке боли и общего состояния здоровья представлены в табл. 5.1, из которой следует, что КЖ больных ранним РА, получавших различные дозы РТМ, к 52-й неделе наблюдения было выше по сравнению с группой ПЛ по суммарному значению физического здоровья, а психологическое здоровье, несмотря на то что улучшилось по сравнению с началом исследования, не различалось во всех группах. Только доза РТМ 1000 мг по сравнению с ПЛ достоверно улучшала КЖ по шкалам ролевого физического функционирования и эмоционального состояния.

Шкала ролевого физического функционирования SF-36 (RP) определяет роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражая степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной повседневной деятельности. Улучшение показателей этой шкалы у больных, получавших РТМ, свидетельствует об увеличении их социальной активности, уменьшении ограничений при выполнении действий в повседневной жизни, трудовой деятельности и домашней работы. Средние изменения шкалы психологического здоровья не имели различий между группами, а улучшение общего состояния здоровья (по шкале опросника SF-36) по мнению пациентов было более существенным в группе, получившей РТМ 500 мг дважды по сравнению с монотерапией МТ.

Число пациентов, достигших МКЗИ КЖ на дозе РТМ 1000 мг дважды и 500 мг дважды, было выше (76,4 и 69,9%) по сравнению с группой ПЛ (63,2%).

Таблица **5.1**

Средние изменения КЖ по суммарным показателям физического и психологического здоровья, индексам HAQ и FACIT-Fatigue, боли и общего состояния здоровья по оценке пациентом к 52-й неделе наблюдения

Средние изменения по сравнению с началом исследования	Плацебо + МТ (n=249)	РТМ 500 мг + МТ (n=249)	РТМ 1000 мг + МТ (n=250)	p*
HAQ	-0,628	-0,905	-0,916	<0,0001
FACIT-Fatigue	6,830	9,362	10,282	<0,0001
Общей оценки здоровья пациентом	-29,7	-39,8	-42,4	<0,0001
ВАШ боли	-27,8	-36,2	-40,0	<0,0001
SF-36 (PCS)	7,237	10,073	10,763	<0,0001
SF-36 (MCS)	4,848	6,181	6,662	>0,05

Примечание. * – по сравнению с группой плацебо + МТ.

Уменьшение усталости было более выраженным у пациентов, получивших большую дозу препарата ($p<0,0001$), и было взаимосвязано с улучшением жизнеспособности, оцененной по шкале SF-36, что выражалось в ощущении больными прилива сил и энергии и позволяло им становиться более социально активными.

Исследование IMAGE подтвердило выраженное уменьшение боли и улучшение общего состояния здоровья пациентов, получавших РТМ. Оно продемонстрировало преимущества раннего назначения РТМ в комбинации с МТ у больных с ранним РА в отношении улучшения их КЖ, включая физические функции, общего состояния здоровья, уменьшения симптомов усталости и боли. Пациентам, имеющим значительные изменения в суставах и высокую степень вероятности потери трудоспособности, ранняя агрессивная терапия дает возможность достичь длительного улучшения, ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания и, вероятно, позволит предотвратить развитие нетрудоспособности и инвалидности.

Терапия РТМ более чем на 50% улучшала индекс HAQ, в то время как монотерапия МТ – только на 34%. Клинически значимое улучшение при исследовании обеих доз РТМ в комбинации с МТ было сходно с таковым при терапии этанерцептом (исследование COMET) [17] у больных РА. Существенное улучшение HAQ особенно важно у молодых пациентов трудоспособного возраста, поскольку HAQ является независимым предиктором потери трудоспособности [19]. Применение РТМ является одним из важных подходов к лечению рефрактерного РА, существенно улучшающих КЖ пациентов.

Нами был проведен анализ функционального состояния больных РА, включенных в российский регистр, получивших один или два курса терапии РТМ.

Первый курс РТМ назначался 269 пациентам с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 г.) умеренной или высокой активности (DAS 28 >3,2) при неэффективности или плохой переносимости по крайней мере двух базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), одним из которых являлся МТ [19]. Показанием к назначению РТМ было также отсутствие эффекта от применения ингибиторов ФНО α [10, 11]. Схема назначения препарата была стандартной: две внутривенные инфузии РТМ в дозе 1000 или 500 мг с промежутком в 2 нед (первый курс). Для снижения риска аллергических реакций внутривенно за 30 мин до начала инфузии РТМ вводился метилпреднизолон (100 мг). Второй курс терапии проводился по той же схеме 49 пациентам. У 50% больных интервал между первым и вторым курсами терапии составил 24 нед, у 25% находился в диапазоне от 24 до 30 нед, у остальных больных повторный курс проведен в интервале между 20-й и 24-й неделями наблюдения. Сравнительная характеристика больных РА до проведения терапии РТМ в зависимости от количества полученных курсов представлена в табл. 5.2.

У большинства больных была высокая или умеренная активность заболевания (среднее значение индекса DAS 28=6,50). Особое внимание обращает на себя большая длительность заболевания (около 10 лет) и, как следствие, выраженность функциональных нарушений (среднее значение индекса HAQ=1,91). Неэффективность предшествующей терапии в среднем двумя БПВП была у всех больных, у 1/3 из них – ингибиторами ФНО α. Более 90% пациентов до начала первого курса получали МТ в дозах от 10 до 15 мг в неделю, 1/3 больных – лефлуномид 20 мг/сут не менее 6 мес, в ряде случаев пациенты получали комбинацию двух или трех БПВП, около 70% – небольшие дозы ГК.

Оценка функционального состояния больных проводилась по индексу HAQ [22] до лечения, на 8, 16 и 24-й неделях после начала первого или второго курса.

Таблица **5.2**

Сравнительная характеристика больных РА до проведения первого и второго курсов терапии РТМ (по данным Российского регистра; p >0,05)

Показатели	Исходные значения у больных, включенных в анализ (n=269)	Исходные значения у больных, получивших 2 курса терапии (n=49)
Возраст, годы	46,53±11,79	48,04±13,15
Длительность РА, годы	9,80±6,87	8,95±6,61
Число ранее назначавшихся базисных препаратов	2,31±1,19	2,18±1,15
Внесуставные проявления, %	78	86
ЧБС 28	16,32±7,42	15,49±6,93
ЧПС 28	11,70±9,06	12,37±6,23
ЧБС 68	24,47±13,64	21,22±13,49
ЧПС 66	14,90±10,26	15,26±9,98
Утренняя скованность, мин	169,50±133,1	186,73±141,40
DAS 28, баллы	6,50±1,06	6,61±0,94
HAQ, баллы	1,91±0,65	1,96±0,71
СОЭ, мм/ч	39,57±1,06	42,37±15,18
Наличие ревматоидного фактора, n (%)	223 (82,9)	45 (91,8)
Пол: м/ж	35/234	11/38
Предшествующее применение ингибиторов ФНО α, n (%)	90 (33,5)	17 (34,7)

Учитывались МКЗИ [5, 6] и их соответствие эффективности терапии по критериям ACR.

Пациенты перед первым курсом терапии РТМ имели выраженные функциональные нарушения (медиана индекса HAQ составила 1,90 [1,37–2,38]), что свидетельствовало о плохом функциональном прогнозе, утрате трудоспособности и повышении риска смертности. Уже к 8-й неделе наблюдения после первого курса терапии РТМ изменение медианы индекса HAQ составило -0,52 балла, что превысило МКЗИ в 2 раза, к 16-й неделе наблюдения снижение HAQ достигло -0,77 балла; к 24-й неделе -0,78 балла, которое было сопоставимо как минимум с 50% улучшением функционального состояния больных. Кроме того, 15% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения функционального состояния и хорошие возможности выполнения основных действий в повседневной жизни (HAQ⩽0,5). 158 (58,7%) больных к 24-й неделе после первого курса имели клинически значимое снижение индекса HAQ (>0,22). Среди больных, завершивших два курса терапии, этот показатель составил 74,2%. Важно, что при проведении второго курса отмечалась тенденция к дальнейшему снижению HAQ, однако эта динамика была статистически недостоверна. Медиана значения HAQ у больных, завершивших два курса, снижалась с 1,90 до 1,12 к концу первого курса, при этом проведение второго курса

позволило добиться дальнейшего улучшения функционального состояния больных со снижением HAQ до 1,05.

Особый интерес представляет анализ пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α. Оказала ли предшествующая терапия влияние на функциональное состояние больных, которым в дальнейшем был назначен РТМ?

Из 269 больных 87 пациентов получали инфликсимаб, 2 – адалимумаб. Средняя продолжительность предшествующего применения ингибиторов ФНО α составила 0,99±0,71 года. Прекращение терапии было связано с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью препаратов.

Нами не было отмечено различий по основным клиническим характеристикам среди пациентов, ранее получавших и не получавших ингибиторы ФНО α. Был проведен логистический регрессионный анализ, суть которого заключалась в построении регрессионной модели по вычислению отношения шансов для значимых предикторов ответа к 24-й неделе наблюдения после первого курса в отношении достижения следующих показателей: 20–50–70% улучшения по критериям ACR; снижения DAS 28 более чем на 1,2 балла; достижения низкой активности заболевания по DAS 28 (DAS 28 ⩽3,2) и ремиссии; клинически значимого снижения HAQ ⩾0,22 балла [20, 21].

Результат подсчета отношения шансов (ОШ) представлен в табл. 5.3, из которой следует, что предшествующее применение ингибиторов ФНО α было предиктором значимого снижения активности заболевания (DAS 28 >1,2) при проведении первого курса терапии РТМ (ОШ=2,27). Значимыми предикторами достижения 20–50% ответа по ACR на терапию РТМ к 24-й неделе наблюдения после первого курса терапии оказались первоначально высокие значения DAS 28 (ОШ=1,65), а достижения 70% ответа по критериям ACR – большое число припухших суставов (ОШ=1,05). Шанс получить улучшение ACR 70 был выше у пациентов с предшествующей терапией лефлуномидом (ОШ=2,6), как и достичь низкой активности заболевания (ОШ=3,32). Вероятность улучшения функционального состояния увеличивалась при изначально высоких значениях индекса HAQ (ОШ=4,0).

Анализ данных регистра, безусловно, имеет свои особенности, в отличие от анализа результатов клинических исследований, поскольку решающими в проведении повторных курсов терапии становятся не требование протокола исследования, а мнение врача и возможность обеспечения препаратом. Нередко отсутствует строгая регламентация поведения пациентов при проведении лечения, интервалы между курсами значительно варьируют, что делает невозможным анализ причин прекращения лечения после завершения одного курса. Тем не менее проведение первого курса терапии РТМ приводило к значительному улучшению функциональной активности больных. Частота достижения клинически значимого снижения HAQ (⩾0,22) к 24-й неделе составила 59%, а после второго курса – 74,2%. По данным V. Strand [23], этот показатель через год после начала терапии РТМ в комбинации с МТ достигал 68%. Около 15% больных из Российского регистра АРБИТР к 24-й неделе наблюдения имели популяционные показатели функционального состояния (HAQ от 0 до 0,5 балла). Таким образом, по нашим данным, терапия РТМ значительно улучшала функциональные возможности больных РА после проведения даже одного курса терапии. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО α не оказывала отрицательного влияния на результаты лечения. Пожилой возраст и большое число использованных ранее синтетических БПВП негативно влияли на вероятность существенного улучшения функционального состояния больных.

Таблица **5.3**

Отношение шансов (ОШ) для значимых предикторов достижения ответа на терапию к 24-й неделе наблюдения в отдельных моделях лог-регрессии (расчет на больных, завершивших первый курс, n=269)

Предиктор	Показатели ответа на терапию						
	ACR 20 χ^2=19,4; p<6 · 10^{-4}	**ACR 50 χ^2=23,0; p<4 · 10^{-4}**	**ACR 70 χ^2=13,0; p=0,015**	**Изменения DAS 28 >1,2 χ^2=24,8; p<1 · 10^{-5}**	**Низкая активность заболевания (3,2 по DAS 28); χ^2=46,6; p<1 · 10^{-6}**	**Ремиссия (<2,6 по DAS 28); χ^2=20,7; p=3 · 10^{-4}**	**Значимое снижение HAQ (>0,22); χ^2=27,9; p<1 · 10^{-5}**
DAS 28 (перед началом первого курса)	1,65 (1,26–2,16); p=0,0002	1,52 (1,17–1,96); p=0,001	–	2,05 (1,48–2,83); p<1·10^{-5}	0,61 (0,44–0,81); p=0,001	–	–
ЧПС (66 суставов)	–	–	1,05 (1,02–1,08); p=0,002	–	–	–	–
СОЭ, мм/ч	–	–	–	–	–	0,97 (0,94–0,99); p=0,03	–
HAQ (перед началом первого курса)	–	–	–	–	–	–	4,00 (2,16–7,38); p<1·10^{-5}
Возраст, годы	–	–	–		0,960 (0,934–0,986); p=0,003	0,96 (0,93–0,99); p=0,015	–
Продолжительность РА, годы	0,95 (0,91–0,98); p=0,01	0,96 (0,91–0,99); p=0,04	–	–	–	–	0,94 (0,91–0,99); p=0,02
Предшествующее использование ингибиторов ФНО α	–	–	–	2,27 (1,07–4,80); p=0,03	–	–	–
Сопутствующее применение лефлуномида	–	–	2,60 (1,01–6,68); p=0,045	–	3,32 (1,03–8,44); p=0,01	–	–
Предшествующее число БПВП	–	0,76 (0,59–0,96); p=0,02	–	–	0,54 (0,39–0,75); p=0,0002	0,58 (0,40–0,86); p=0,006	–

Примечание. χ^2 – степень доверия к логистической регрессионной модели.

Авторы благодарят сотрудников Центров терапии генно-инженерными биологическими препаратами и участников проекта Российского регистра больных, получающих терапию препаратом ритуксимаб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002;314 с.
2. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. Health Policy 1990;16:199–208.
3. Fries J.F., Pincus T., Wolfe F. Usefulness of the HAQ in the clinic. Ann Rheum Dis 2001;60:811.
4. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide 2000;3(5–3):10.
5. Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in general and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2000;43(7):1478–87.
6. Амирджанова В.Н. Минимально-значимые клинические изменения показателей качества жизни и оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2007;5:68–91.
7. Tugwell P., Wells G., Maetzel A. et al. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Clinical improvement as reflected in measures of functional and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensivity and relative efficiency to detect a treatment effect in twelve-month, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2000;43:506–14.
8. Strand V., Bombardier C., Naetzel A. et al. Use of minimum clinically important differences in evaluating patient responses to treatment of RA. Arthr Rheum 2001;44(Suppl.):S187.
9. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating RA to target: recommendation of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
10. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин фармакол тер 2006;1–5:55–8.
11. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007;179 с.
12. Edwards J.C., Szczepanski L., Szczepanski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572–81.
13. Emery P., Fleishmann R., Filipowich-Sosnowska A. et al. for the DANCER study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. Arthr Rheum 2006;54:1390–400.
14. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for the rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthr Rheum 2006;54:2793–806.
15. Kielhom A., Bombardieri S., Aultman R. et al. Rituximab improves health-related quality of life as measured by the SF-36: domain score results from the REFLEX study. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl. 2):324.
16. Rigby W.F., Ferraccioli G., Greenwald M. Rituximab improved physical function and quality of life in patient with early rheumatoid arthritis: results from randomised active comparator placebo-controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone. Ann Rheum Dis 2009;68(3):581–5.
17. Kekow J., Moots R.J., Emery P. et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. Ann Rheum Dis 2009;68:586–9.
18. Rigby W.F., Ferraccioli G., Greenwald M. et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. Arthr Care Res 2011;63(5):711–20.
19. Ревматология. Клинические рекомедации. Под ред. Е.Л. Насонова. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;738 с.
20. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthr Rheum 1993;36:729–40.
21. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1995;38:44–8.
22. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthr Rheum 1980;23:137–45.
23. Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K. et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. Rheumatology (Oxford) 2006;45(12):1505–13.

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 6 Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите – ключ к оценке активности заболевания и эффективности терапии

А.В. Волков

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) – раннее инициирование и оптимальный подбор агрессивных методов лечения – диктует необходимость доступных и чувствительных методов диагностики и динамического контроля течения болезни. В многочисленных клинических исследованиях антиревматических препаратов стандартная рентгенография являлась основным методом диагностики и динамической оценки структурных изменений суставов. В то же время общепризнанно, что рентгенография нечувствительна для обнаружения повреждения суставных поверхностей на ранних стадиях и полностью непригодна для оценки морфологического субстрата болезни – синовита. По сравнению с рентгенографией магнитно-резонансная томография (МРТ) предлагает более чувствительную оценку повреждения кости на ранних стадиях и в процессе течения болезни. Кроме того, возможна детальная оценка изменений мягких тканей, включая синовию и сухожилия. Результаты МРТ также имеют значение и для долгосрочных прогнозов. Однако более доступный и безопасный метод – ультрасонография – оказался и более многообещающим: многочисленные исследования, проведенные в разных странах за последние несколько лет, показали его превосходство над другими способами оценки активности заболевания. Это заключение базируется на тех возможностях визуализации воспалительных и/или деструктивных изменений, которые были недоступны ранее для выявления другими методами [1–3].

С расширением использования ультразвука (УЗ) в клинической практике пришло понимание, что стандартизация и валидирование метода еще далеки от совершенства [4, 5]. Для доказательства преимуществ УЗ-исследования (УЗИ) были проведены фундаментальные исследования, основывающиеся на сравнении результатов УЗИ с гистопатологической картиной и МРТ-данными [6–11], в то же время проводилась работа по стандартизации исследований [4, 12]. Было предложено несколько систем оценки состояния суставов кисти, запястья, стоп, т. е. тех суставных групп, которые наиболее часто вовлекаются в патологический процесс при РА [10, 11, 13–17].

Чувствительность и объективность обнаружения воспаления являются ключевыми моментами использования УЗИ при воспалительных заболеваниях суставов. Надежность результатов и их прогностическая значимость также являются необходимыми характеристиками. Ультрасонография как метод обладает определенными преимуществами, которые более предпочтительны при сравнении с другими методами оценки воспалительных артропатий.

Этот метод характеризуется безопасностью, мобильностью и способностью быстро оценить большое количество суставов в многократно повторяемых исследованиях, он позволяет достаточно точно описать анатомию и патологию субхондральной кости и структур мягких тканей в режиме реального времени, как в стационарных, так и в амбулатор-

ных условиях. Полученные изображения могут быть исследованы клиницистом неоднократно и сохранены для сравнения с изображениями, полученными при динамическом осмотре. Ультрасонография также менее дорога, чем другие методы исследований, такие как МРТ и компьютерная томография (табл. 6.1).

Упомянутые выше факторы, в совокупности с совершенствованием УЗ-техники (появление высокочастотных датчиков и модернизация програмного обеспечения), приведшим к сокращению временных затрат, способствовали внедрению этого метода визуализации в повседневное использование многими специалистами, включая ревматологов. Однако УЗИ суставов должно применяться не вместо качественной клинической оценки, а только как дополнительный исследовательский инструмент, который может предоставить клиницисту полезную дополнительную информацию во время обследования больного.

Не вызывает сомнения, что достоверное обнаружение синовита является краеугольным камнем диагностики РА. В 2005 г. OMERACT и рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) по костно-мышечному УЗИ опубликовали Консенсус экспертов по УЗ-дефинициям различных вариантов воспалительных процессов в суставах и околосуставных тканях (например, синовиальный выпот, синовиальная гипертрофия, тендовагинит и костная эрозия – табл. 6.2). В настоящее время продолжаются исследования, нацеленные на стандартизацию и валидацию различных систем оценки воспаления в суставах по данным УЗИ [18].

Существует несколько подходов в исследовании воспалительной активности суставов. Эти методики могут быть разделены на исследование в режиме «серой» шкалы (В-режим) и с использованием допплеровского картирования. Данные методы основаны на верификации изменений путем качественной (наличие/отсутствие), полуколичественной (счет-градация) и количественной (измерения или использование индексов) оценок. Как и при всех УЗ-методиках, невозможно исключить субъективность, поскольку данные системы счета не автоматизированы или полуавтоматизированы [19].

Утолщение синовиальной оболочки и наличие жидкости могут быть определены в В-режиме при воспалительных изменениях в суставах, сумках, футляре сухожилий, в этом же режиме может быть оценено состояние хряща и поверхности субхондральной кости [1, 16, 20–22]. Допплеровская техника, применяемая совместно с «серошкальной» методикой, имеет огромный потенциал, который используется для неинвазивной количественной оценки сосудистых потоков воспалительно-измененных тканей, что

Таблица **6.1**

Наиболее важные преимущества УЗИ суставов

Метод безопасный, неинвазивный, без использования ионизирующей радиации
Отображает анатомию и патологию мягких тканей и кортикальной кости
Возможность производить оценку неограниченное количество раз
Мобильность метода
Динамическое изображение в режиме реального времени с высокой разрешающей способностью
Возможность сравнения с противоположной стороной
Небольшая стоимость по сравнению с остальными методами

Таблица **6.2**

Дефиниции воспалительных процессов в суставах и околосуставных тканях по OMERACT и EULAR

Синовиальный выпот – патологический гипо- или анэхогенный внутрисуставной материал, смещаемый при сдавливании, с отсутствием сигнала ЭД
Синовиальная гипертофия – патологическая гипоэхогенная внутрисуставная ткань, несмещаемая и слабосдавливаемая при компрессии, может иметь место сигнал при ЭД
Теносиновит – гипо- или анэхогенная утолщенная ткань с жидкостью или без жидкости в сухожильном футляре, которая определяется в двух перпендикулярных плоскостях, может иметь место сигнал при ЭД
Эрозия – внутрисуставное нарушение непрерывности контура субхондральной кости, выявляемое в двух перпендикулярных плоскостях

дает возможность существенно повысить точность УЗ-оценки. С помощью цветного допплеровского картирования (ЦДК) лучше оцениваются высокоскоростные потоки в крупных сосудах (например, сонных артерий или в камерах сердца), в то время как энергетический допплер (ЭД) – низкоскоростные потоки мелких сосудов (например, синовиальной оболочки). Низкоскоростной кровоток, увеличивающийся в тканях на фоне воспаления, позволяет использовать ЭД в косвенной оценке выраженности воспаления [23].

Потенциальное значение ЭД при мышечно-скелетных заболеваниях впервые было изучено в середине 90-х годов прошлого века, когда J.S. Newman и соавт. продемонстрировали увеличение сигнала от воспалительных участков тканей [24]. С этого времени ЭД стал успешно использоваться для оценки воспалительной активности при РА [25–27]. Обнаружена высокая чувствительность (88,8%) и специфичность (97,9%) ЭД для пястно-фаланговых суставов (ПФС) у пациентов с РА, по сравнению с динамичным контрастным усилением на МРТ [8]. Этот технологический прорыв не только создал возможность оценить уровень васкуляризации синовии, но и стал важным подспорьем для поиска связей между сывороточными маркерами ангиогенеза (сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF) и степенью внутрисуставной микроваскуляризации по данным ЭД. J. Strunk и соавт. осуществили оценку сигналов ЭД двумя исследователями в суставах запястий у 21 больного РА и 12 здоровых добровольцев, также у всех включенных в исследование определялся уровень VEGF. Корреляционной связи между синовиальной гиперемией и параметрами ангиогенеза выявлено не было. Однако авторы констатировали широкий диапазон уровня сывороточного VEGF как у больных РА (211–1974 пг/мл), так и в группе контроля (70–1090 пг/мл). Вариабельность показателей ангиогенеза исследователи ассоциируют с индивидуальными регуляторными механизмами и зависимостью от таких факторов, как пол, возраст, продолжительность заболевания, число пораженных суставов, степень активности болезни и объем проводимой терапии [28].

В большинстве исследований больных РА с использованием УЗИ суставов проводится обязательная оценка воспроизводимости метода. В связи с этим заслуживает внимания исследование M. Szkudlarek и соавт. [29], в котором продемонстрирован высокий процент степени согласия между двумя врачами при УЗИ мелких суставов в идентификации воспалительного процесса и костных эрозий. Актуальность данной работы состоит в том, что главное неудобство при обследовании с помощью УЗ – большую зависимость от специалиста, осуществляющего данное исследование, – этим исследователям удалось устранить. Концепция счета патологических изменений у M. Szkudlarek и соавт.

основана на изолированной оценке гипертрофии синовии, выпота, а также костных эрозий с использованием полуколичественной системы, состоящую из 4 шкал или градации от 0 до 3 баллов.

Синовиальный выпот:

0 – отсутствие выпота;

1 – минимальное количество выпота;

2 – умеренный выпот (без растяжения суставной капсулы);

3 – распространенный выпот, растягивающий капсулу сустава.

Синовиальная гипертрофия:

0 – отсутствие изменений;

1 – заполнение угла между костными поверхностями костей (при отсутствии выбухания над линией, связывающей верхушки головок костей);

2 – наличие выбухания (выпуклости) над линией, связывающей верхушки головок костей, но без распространения над диафизами костей;

3 – соответственно локализация пролифераций синовии во всех синовиальных заворотах.

Эрозии:

0 – ровная костная поверхность;

1 – неровная костная поверхность, но без формирования дефекта, видимого в двух перпендикулярных срезах;

2 – дефект костной поверхности, визуализируемый в двух срезах;

3 – костный дефект, формирующий распространяющуюся костную деструкцию.

Воспалительная активность по ЭД:

0 – отсутствует поток;

1 – единичный сосудистый сигнал;

2 – количество сигналов менее чем от половины области синовиальной оболочки;

3 – сосудистые потоки, занимающие более 50% указанной области.

Признаки воспаления были обнаружены в 94 из 150 суставов, в то время как при объективном осмотре болезненность и/или припухлость выявлялись только в 64 из 150 суставов. Это подтверждает, что УЗИ суставов может значительно улучшить оценку пациентов с РА, позволяя выявить субклиническое воспаление [29].

Эти результаты подтверждаются и в других исследованиях, доказывающих значение УЗИ суставов в диагностике субклинического синовита. Так, по данным R.J. Wakenfield и соавт., при обследовании пациентов с ранним РА (<12 мес) имеющих нелеченый олигоартрит, из 826 клинически интактных суставов в 13% случаев (107 из 826) был диагностирован синовит по результатам УЗИ. При этом в 79% (n=85) процесс локализовался в плюснефаланговых суставах (ПлФС), в 16% (n=17) – в ПФС и в 5% (n=5) – в коленных суставах, а из 26 пациентов с клиническим моноартритом УЗИ определило синовит более чем одного сустава в 35% (9/26) и полиартрит (⩾6) – в 23% случаев (6/23) [30]. Надо отметить, что субклиническое воспаление может объяснить наблюдаемое несоответствие между активностью болезни и последующим исходом РА [43].

Весьма интересна еще одна работа M. Szkudlarek и соавт. [11], в которой были даны характеристики УЗ-визуализации ПлФС у пациентов с РА по сравнению со стандартной рентгенографией и клиническим осмотром, а в качестве «золотого стандарта» использовалась динамическая контрастная МРТ. По результатам исследования авторы сделали выводы, что чувствительность, специфичность и индекс точности при обнаружении костных эрозий для УЗИ составляли 79; 96 и 97% соответственно, в то время как для рентге-

нографии данные показатели были 32; 98 и 93%. В свою очередь, чувствительность, специфичность и индекс точности при верификации синовита по УЗИ составляли 87; 74 и 79%, а во время клинического исследования они соответствовали значениям 43; 89 и 71%.

Достоверность синовиальной гиперваскуляризации по данным ЭД была подтверждена работой M. Walther и соавт. [7], в которой впервые доказано наличие высокозначимой корреляции (коэффициент корреляции Спирмена) между интенсивностью сигналов синовиальных тканей коленных суставов у больных РА (n=10) и остеоартрозом (n=13) и плотностью гиперемии синовии при ее гистопатологическом осмотре с помощью иммуногистохимии (фактор VIII) после синовэктомии (0,89; p<0,01). Таким образом, данное исследование констатирует, что УЗИ с ЭД – доступный и точный метод для объективной оценки синовиальной перфузии.

Не менее интересно исследование M. Hau и соавт. [31], отражающее возможности использования цветового и спектрального допплера для обнаружения синовиальной перфузии в динамике терапии ингибиторами ФНО α у пациентов с РА путем количественной оценки цветовых сигналов в интересующей области (ROI) с помощью компьютерного анализа изображения и определения индекса резистентности (RI) на основании данных спектрального допплера [31]. Кроме того, существует много работ, доказывающих уменьшение УЗ-признаков синовита (допплер-сигнала и толщины синовии в В-режиме) на фоне терапии глюкокортикоидами [32] и ингибиторами ФНО α [33].

Объективизация любого диагностического теста достигается при сравнении его результатов с «золотым стандартом». Однако соответствует ли сам «золотой стандарт» критериям абсолютности для каждой нозологии – вопрос. Неудивительно, что постоянно ведется поиск новых методов диагностики.

В большом проспективном исследовании M. Backhaus и соавт. [13] проведено сравнение четырех методов: стандартной рентгенографии, трехэтапной сцинтиграфии, УЗИ и МРТ (с преконтрастированием и динамическим постконтрастированием) у 60 пациентов с различными формами артритов (в том числе и РА). Пациенты были разделены на две группы: без рентгенологических признаков костной деструкции в суставах (счет Ларсена 0–1) – 448 суставов (n=32) и рентгенологически позитивные (счет Ларсена 2) – 392 сустава (n=28). По данным авторов, клинический осмотр, сцинтиграфия, УЗИ и МРТ были более чувствительны, чем традиционная рентгенография, в обнаружении как воспалительных поражений мягких тканей, так и деструктивных процессов в суставах. Кроме того, УЗИ было даже более чувствительно, чем МРТ, в обнаружении синовита. МРТ, в свою очередь, значительно лидировала при идентификации эрозий, особенно в первой группе (92 сустава; 20%), в то время как при рентгенографии они не визуализировались вообще. Кроме того, в обеих группах имела место корреляция между клинической оценкой числа припухших суставов с признаками синовита и теносиновита сгибателей или разгибателей по данным УЗИ.

Вполне справедливо возникает вопрос – достоверна ли корреляция данных УЗИ с лабораторными признаками активности артрита? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Так, B. Hameed и соавт. [34] показали значимую корреляцию между СОЭ и такими показателями ЭД, как суставной индекс (r=0,37; p=0,007) и суставной счет (r=0,38; p=0,006), а также между уровнем С-реактивного белка (СРБ) и суставным счетом (r=0,29; p=0,04).

Схожие результаты получены E. Naredo и соавт. [35], по данным которых, суставной УЗ-счет, индекс выпота, синовита и ЭД достоверно коррелировали с СРБ (r >0,6; p<0,01) и умеренно коррелировали с СОЭ (p<0,01). Наличие корреляционной связи между степе-

нью васкуляризации синовиальной оболочки и уровнем СРБ (r=0,5; p<0,05) было получено в исследовании Г.И. Назаренко и соавт. [36]. Напротив, A.K. Scheel и соавт. [37] не нашли значимой корреляции лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, уровень СРБ) и клинической оценкой активности синовита (DAS 28) с УЗ-счетом. По данным L.B. Terslev и соавт. [38], связь между МРТ- или УЗ-оценками воспаления и клиническими (утренняя скованность, визуальная аналоговая шкала – ВАШ – боли, индекс состояния здоровья – HAQ) или лабораторными (СОЭ, СРБ) признаками активности процесса отсутствовала. Однако в другом исследовании, выполненном этой группой авторов, отмечена статистически значимая корреляционная связь между СОЭ и васкуляризацией (сосудистой фракцией) синовиальной мембраны (r=0,53; p=0,03) [25].

УЗИ имеет важное значение для оценки эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [39]. Одной из первых работ, доказывающих принципиально важную роль УЗИ как мощного инструмента, оценивающего воспалительные и деструктивные изменения в суставах, в качестве критерия эффективности терапии, явилось рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ), в котором P.C. Taylor и соавт. [17] оценивали чувствительность УЗИ с ЭД исходно и через 18 нед терапии у двух групп пациентов с ранним РА (до 2 лет), получающих инфликсимаб (ИНФ) в дозе 5 мг/кг в сочетании с метотрексатом (МТ) (n=12) и плацебо (ПЛ) и МТ (n=12) на протяжении 46 нед. В обеих группах все пациенты имели исходно умеренную и высокую клинико-лабораторную активность. Через 18 нед наблюдалась следующая УЗ-динамика процентного изменения синовиальной оболочки: в В-режиме группа ИНФ показала значимое уменьшение толщины синовиальной оболочки: медиана (Me) 50%, в группе ПЛ – напротив, констатировано утолщение синовии: Me 1,2% (p=0,014); в режиме ЭД – редукция общего количества допплеровских сигналов составила: Me 98,4 и 30,7% (p=0,017) в первой и второй группах соответственно. Более того, корреляционный анализ выявил в группе ПЛ наличие значимой прямой взаимосвязи между исходной толщиной синовии (r =0,69, p=0,02) и гиперваскуляризацией (r =0,78, p=0,005), с одной стороны, и общим счетом рентгенологического прогрессирования (метод vdH-Sharp) через 54 нед – с другой. В противоположность этому, в группе ИНФ была показана слабая обратная корреляционная зависимость данных показателей, однако достоверных значений получено не было (p>0,05). Таким образом, УЗИ продемонстрировало замедление деструкции у пациентов, получающих ГИБП.

Примечательно, что этими авторами в другой работе при обследовании больных с ранним РА (n=39) был отмечен интересный факт – наличие взаимосвязи между костными эрозиями ПФС в режиме «серой» шкалы и повышением внутрисуставных сосудистых потоков по данным ЭД от участков костных деструкций [40]. Примечательно, что у пациентов с поздней стадией РА (средняя продолжительность 7,6 года) при оценке мелких суставов кистей подобная зависимость отсутствует [25].

Известно, что целью терапии больных РА является достижение стойкой ремиссии заболевания [41]. Понятие ремиссии должно включать в себя полное отсутствие или наименьшую степень активности заболевания и рентгенологического прогрессирования [42]. Однако объективные критерии требуют точного определения данного статуса, которое возможно использовать для оценки воспалительной активности как в рутинной клинической практике, так и в рамках лабораторных исследований. У некоторых пациентов в период клинической ремиссии не наблюдается полного отсутствия активности процесса, а существует минимальный уровень воспаления, который не всегда легко обнаружить при клиническом осмотре или по результатам лабораторных исследований. Так называемое персистирующее, или «тлеющее», воспаление возможно верифицировать с помощью вы-

сокочастотного УЗ с ЭД. Значимость данной концепции была подтверждена в одной из последних работ европейских коллег, где осуществлялась оценка точности различных критериев ремиссии (SDAI, DAS 28) у больных РА (n=97), а в качестве «золотого стандарта» было использовано отсутствие внутрисуставных сосудистых потоков при допплерографии [43].

Изменение морфологической структуры синовиальной оболочки суставов кистей на фоне лечения проиллюстрировано в исследовании H.R. Ziswiler и соавт. [44], где 23 больным РА была проведена терапия ритуксимабом (РТМ) – 1000 мг дважды с интервалом 2 нед. УЗИ высокого разрешения с использованием ЭД проводилось до и через 6 мес после курса лечения. Из 184 теоретически доступных суставов были исследованы 158 ПФС (85,9 %) и 167 проксимальных межфаланговых суставов (90,8%). До лечения в 138 (42,5%) из этих суставов синовиальная оболочка не была утолщена (0 баллов), в 79 (24,3%) утолщение было минимальным (1 балл), в 88 суставах (27,1%) утолщение соответствовало 2 баллам и в 20 суставах (6,2%) – 3 баллам. Медиана полуколичественной оценки утолщения синовиальной оболочки до лечения составила 0,902 (диапазон 0,00–1,87). Была обнаружена ассоциация степени УЗ-утолщения синовиальной оболочки с болезненностью этих суставов (LR=12,71; p=0,005), а также с их припухлостью (LR=43,64; p<0,001). Средний счет утолщения синовиальной оболочки кистей по «серой» шкале достоверно коррелировал с числом припухших суставов (ЧПС) (r=0,484; p=0,022), но не с числом болезненных суставов (ЧБС), DAS 28, СОЭ или уровнем СРБ. По ЭД только в 18 (5,5%) суставах выявлялась перфузия, соответствующая 1 баллу, и в 2 (0,6%) суставах – 2 баллам. Эти сигналы определялись только в суставах с максимально утолщенной синовиальной оболочкой (2 и 3 балла). Положительные результаты ЭД коррелировали с болезненностью суставов (LR=7,26; DF=1; p=0,026). Интересно отметить, что синовиальная гиперплазия, диагностированная по «серой» шкале (LR=24,10; DF=1; p=0,004), но не патологические сигналы ЭД были симметричны. После терапии в 158 (47,6 %) суставах отсутствовали УЗ-признаки воспаления (0 баллов); тогда как в 100 (30,1%) суставах утолщение синовиальной оболочки составило 1 балл, в 65 (19,6%) суставах – 2 и в 9 (2,7%) суставах – 3 балла. Выраженность синовита по «серой» шкале оставалась неизменной в 175 (53,7%) суставах, улучшение на 1 пункт произошло в 70 суставах, на 2 пункта – в 20 суставах и на 3 пункта – в 7 суставах. Ухудшение выраженности синовита по «серой» шкале на 1 пункт отмечено в 44 суставах, на 2 пункта – в 8 суставах и на 3 пункта – в 1 суставе. Медиана полуколичественной оценки утолщения синовиальной оболочки улучшилась с 0,902 до 0,75 (диапазон 0,19–1,50; Z=-2,582; p=0,010). Как и в начале исследования, ЭД выявил перфузию, соответствующую 1 баллу, в 11 (3,3%) и 2 баллам – в 5 (1,5%) суставах. Средний счет утолщения синовиальной оболочки кистей по «серой» шкале достоверно коррелировал с ЧПС (r=0,519; p=0,011). В отличие от результатов в начале исследования, были обнаружены также корреляции с DAS 28 (r=0,529) и СОЭ (r=0,416; p=0,048). Не было обнаружено УЗ-параметров прогноза клинического ответа по уровню DAS 28 в моделях линейной регрессии или по критериям ответа EULAR в порядковых моделях регрессии. Таким образом, УЗИ с высокой разрешающей способностью подтвердило значительное уменьшение синовиальной гиперплазии на фоне терапии РТМ. Обращено внимание на наличие группы пациентов, у которых изменения толщины синовиальной оболочки не были существенными. Не было также выявлено УЗ-предикторов ответа по уровню DAS 28 или критериям ответа EULAR. С учетом этих особенностей представляется возможным рекомендовать УЗ-оценку синовиальной гиперплазии по «серой» шкале как метод контроля ответа на лекарственную терапию у определенных групп больных РА. В данной работе осталось неясным отсутствие динамики ЭД, что, по-видимому, обусловлено особенностями выборки.

Таблица **6.3**

Наиболее важные вопросы, ответы на которые могут быть получены при ультразвуковой оценке суставов (по[45])

Впервые выявленный РА
Есть ли синовит?
В чем причина припухлости сустава?
Какие анатомические структуры вовлечены в процесс?
Имеется ли у пациента воспалительный артрит?
Имеется ли у пациента эрозивный артрит?
Какое количество суставов вовлечено в процесс (олиго- или полиартрит)?
Может ли заболевание быть верифицировано (т. е. ревматоидный артрит, или остеоартрит, или спондилоартрит, или микрокристаллический артрит)?
Возможна ли диагностическая аспирация синовиальной жидкости под контролем УЗ?
Динамическое наблюдение РА
Сохраняется ли воспаление на фоне терапии?
Должна ли терапия РА быть изменена?
В какие суставы необходимо провести инъекции глюкокортикоидов?
Как достичь максимального ответа на внутрисуставные инъекции?
У пациента сохраняются симптомы заболевания – сохраняются признаки синовита или есть другая причина?
Имеется ли прогрессирование деструкции?
Имеется ли полная ремиссия заболевания?
Может ли пациент быть выписан из стационара?

Ключ к успешному ведению больных РА состоит в ранней и объективной оценке выраженности воспаления и непрерывной целевой терапии, направленной на его подавление. УЗ-диагностика как метод визуализации имеет огромный потенциал в оценке активности заболевания и его динамического контроля (табл. 6.3) [45]. Он включает в себя применение УЗИ у пациентов с недифференцированным артритом, давая возможность уточнить воспалительный характер заболевания на ранней стадии, когда диагноз воспалительного заболевания может быть изменен или опровергнут, а также в случаях, когда необходима точная оценка функциональных и структурных изменений, произошедших в ответ на проводимую терапию. УЗИ завоевывает популярность среди ревматологов, поскольку увеличивающиеся с каждым годом доказательства значимости ставят его наравне с традиционными клиническим, лабораторным и рентгеновским методами, придавая врачам больше уверенности в диагностических и лечебных решениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grassi W., Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. Ann Rheum Dis 1998;57:268–71.
2. Manger B., Kalden J.R. Joint and connective tissue ultrasonography: a rheumatologic bedside procedure? A German experience. Arthr Rheum 1995;38:736–42.
3. Schmidt W. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. Lancet 2001;357:1056–7.
4. Backhaus M., Burmester G.R., Gerber T. et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Ann Rheum Dis 2001;60:641–9.
5. Ostergaard M., Wiell C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: a very promising method still needing more validation. Curr Opin Rheumatol 2004;16:223–30.
6. Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthr Rheum 2000;43:2762–70.
7. Walther M., Harms H., Krenn V. et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2001;44:331–8.
8. Szkudlarek M., Court-Payen M., Strandberg C. et al. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. Arthr Rheum 2001;44:2018–23.
9. Walther M., Harms H., Krenn V. et al. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. Radiology 2002;225:225–31.
10. Terslev L., Torp-Pedersen S., Savnik A. et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. Arthr Rheum 2003;48:2434–41.
11. Szkudlarek M., Narvestad E., Klarlund M. et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. Arthr Rheum 2004;50:2103–12.
12. Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M. et al. Proceedings from the OMERACT Special Interest Group for Musculoskeletal Ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol (in press).
13. Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Arthr Rheum 1999;42:1232–45.
14. Szkudlarek M., Court-Payen M., Jacobsen S. et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:955–62.
15. Ribbens C., Andre B., Marcelis S. et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-α treatment: pilot study. Radiology 2003;229:562–9.
16. Weidekamm C., Koller M., Weber M., Kainberger F. Diagnostic value of high-resolution B-mode and Doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:325–33.
17. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50:1107–16.
18. Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M. et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol 2005;32:2485–7.
19. Ostergaard M., Szkudlarek M. Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis? Arthr Rheum 2005;53:681–6.
20. Filippucci E., Iagnocco A., Meenach G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. Clin Exp Rheumatol 2006;24:1–5.
21. Grassi W., Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. Curr Opin Rheumatol 2007;19:55–60.
22. Schmidt W.A. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:35–42.
23. Wakefield R.J., Brown A.K., O'Connor P.J., Emery P. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculosceletal disease. Arthr Rheum 2003;48:285–8.
24. Newman J.S., Adler R.S., Bude R.O., Rubin J.M. Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography. Am J Roentgenol 1994;163:385–9.
25. Qvistgaard E., Rogind H., Torp-Pederson S. et al. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. Ann Rheum Dis 2001;60:690–3.
26. Carotti M., Salaffi F., Manganelli P. et al. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. Ann Rheum Dis 2002;61:877–82.
27. Breidahl W.H., Newman J.S., Taljanovic M.S., Adler R.S. Power Doppler sonography in the assessment of musculoskeletal fluid col-

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

lections. AJR 1996;166:(6):1443–6.
28. Strunk J., Heinemann E., Neeck G. et al. A new approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. Rheumatology 2004;43: 1480–3.
29. Szkudlarek M., Court-Payen M., Jacobsen S. et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:955–62.
30. Wakefield R.J., Green M.J., Marzo-Ortega H. et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. Ann Rheum Dis 2004;63:382–5.
31. Hau M., Kneitz C., Tony H.-P. et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). Ann Rheum Dis 2002;61:55–8.
32. Terslev L., Torp-Pederson S., Qvistgaard E. et al. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:1049–53.
33. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:47–53.
34. Hameed B., Pilcher J., Heron C., Kiely P.D.W. The relation between composite ultrasound measures and the DAS 28 score, its components and acute phase markers in adult RA. Rheumatology 2008;47:476–80.
35. Naredo E., Bonilla G., Gamero F. et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis : a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 2005;64:375–81.
36. Назаренко Г.И., Героева И.Б., Хитрова А.Н. и др. Возможности ультразвукового исследования в оценке активности воспалительного процесса и эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом. Ультразвук и функц диагн 2007;5:83–91.
37. Scheel A.K., Hermann K.-G.A., Kahler E. et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2005;52:733–43.
38. Treslev L., Torp-Pedersen S., Savnik A. et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:2434–41.
39. Meenagh G., Filippucci E., Kane D. et al. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. Rheumatology 2007;46:3–5.
40. Steuer A., Blomley M., Cosgrove D. et al. Combined power color Doppler and greyscale ultrasound demonstrate an association between vascularity and erosions in rheumatoid arthritis [abstract]. Arthr Rheum 2000;43(Suppl. 9):S292.
41. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010;109.
42. Fransen J., Creemers C.W., van Riel P.L.C.M. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS-28) with the ARA preliminary remission criteria. Rheumatology 2004;43:1252–5.
43. Balsa A., de Miguel E., Castillo C. et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. Rheumatology (Oxford) 2010;49(4):683–90.
44. Ziswiler H.R., Aeberli D., Villiger P.M., Möller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(8):939–43.
45. Brown A.K. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. Nat Rev Rheumatol 2009;5:698–706.

РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 7 Эффективность ритуксимаба при системной красной волчанке

С.К. Соловьев, А.В. Торгашина, Е.Л. Насонов

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, развивающееся на основе генетически обусловленного нарушения регуляции иммунной системы, характеризующегося образованием множества антител к собственным клеткам и компонентам клеточного ядра, приводящего к развитию хронического иммунокомплексного воспаления с поражением многих органов и систем. Заболеваемость СКВ колеблется в пределах 4–250 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание наиболее часто развивается у женщин репродуктивного возраста: риск обострения СКВ возрастает во время беременности и в послеродовом периоде. Соотношение женщин и мужчин — 10:1, пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Диагностика СКВ основана на комплексе клинических и лабораторных проявлений болезни. В современной ревматологической практике обычно используются критерии Американской коллегии ревматологов (ACR):

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне.

2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы.

3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет.

4. Язвы в ротовой полости: изъязвление полости рта или носоглотки; обычно безболезненное.

5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий два или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.

6. Серозит: плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота) либо перикардит (подтвержденный с помощью эхокардиографии – ЭхоКГ – или выслушиванием шума трения перикарда).

7. Поражение почек: персистирующая протеинурия >0,5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарная, гемоглобиновая, зернистая или смешанная).

8. Поражение центральной нервной системы (ЦНС): судороги или психоз в отсутствие приема лекарственных средств (ЛС) или метаболических нарушений.

9. Гематологические нарушения: гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или лейкопения $<4{,}0 \cdot 10^9$/л (зарегистрированная 2 раза и более) или тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9$/л (в отсутствие приема ЛС).

10. Иммунологические нарушения: анти-ДНК, или анти-Sm, или антифосфолипидные антитела:

– увеличение уровня IgG или IgM (антитела к кардиолипину – аКЛ);

- **положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов;**
- **ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной адсорбции трепонемных антител.**

11. Антинуклеарный фактор (АНФ): повышение титров АНФ (при отсутствии приема ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Жизненный прогноз при СКВ во многом зависит от течения, возраста начала болезни и вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов. Расширение терапевтических подходов с использованием различных режимов приема глюкокортикоидов (ГК), противомалярийных, цитостатических препаратов позволило значительно улучшить прогноз заболевания. Так, если в одном из первых исследований, посвященных продолжительности жизни при СКВ, сообщается о 51% выживаемости в течение 4 лет от начала заболевания [1], то в современных работах 5- и 10-летняя выживаемость составляет соответственно 96 и 85% [2]. Своевременное назначение интенсивной терапии позволяет улучшить продолжительность жизни в среднем на 7 лет у больных с критическим течением СКВ [3]. Однако, несмотря на большие успехи в лечении СКВ, в том числе и в нашей стране благодаря работам академика В.А. Насоновой [4], отдаленный прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным. Так, у пациентов с поражением почек, ЦНС, гематологическим кризом или катастрофическим течением антифосфолипидного синдрома (АФС) 20-летняя выживаемость составляет менее 50% [5]. Кроме того, у некоторой части больных при наличии высокой активности заболевания отмечаются неэффективность стандартной терапии или ее осложнения, что существенно лимитирует ее дальнейшее применение. В этих случаях прогрессирующее течение заболевания неуклонно ведет к неблагоприятному исходу. Таким образом, несмотря на улучшение прогноза, смертность больных СКВ остается в 3–5 раз выше, чем в общей популяции [6], что и определяет необходимость поиска новых терапевтических подходов при данном заболевании.

Достижения современной фармакотерапии СКВ связаны с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно воздействующих на различные звенья патогенеза. В-клеточная гиперактивность, лежащая в основе патогенеза СКВ [7], определила разработку новых препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к В-лимфоцитам. Предпосылками для селективного подавления (деплеции) В-лимфоцитов при СКВ послужили ряд исследований, посвященных изучению роли В-лимфоцитов при СКВ. Так, у больных с высокой активностью СКВ развиваются выраженные нарушения В-клеточного гомеостаза, включая В-клеточную лимфопению и экспансию плазматических клеток в периферической крови. Эти нарушения характеризуют именно течение заболевания, поскольку выявляются до начала приема больными ГК и цитостатических препаратов [8]. Отмечено увеличение количества активированных CD27+ В-лимфоцитов и относительное уменьшение уровня наивных CD19+CD27- В-клеток [8]. CD27high клетки больных СКВ характеризуются экспрессией CD38+, CD95+, CD138+, CD20-, содержат цитоплазматические иммуноглобулины и предположительно могут являться субпопуляцией плазматических клеток. Отмечено, что при обострении СКВ у большинства больных отмечается повышение количества CD27high плазмобластов, в то время как снижение активности СКВ приводит к уменьшению количества CD27high. Повышение частоты и абсолютного количества плазмобластов и плазматических клеток коррелирует с общей активностью заболевания по SLEDAI и титрами антител к ДНК [9]. Кроме секреции аутоантител, В-клетки являются основными антиген-презентирующими

клетками, которые могут активировать Т-клетки и способствовать регуляции и организации воспалительного ответа через секрецию цитокинов (интерлейкинов – ИЛ – 4 и 10) и хемокинов, а также регуляцию других иммунных клеток [10]. Кроме того, у больных СКВ обнаружена экспансия особой популяции В-клеток памяти, характеризующихся недостаточной экспрессией CD27- и IgD- (двойные негативные клетки) [11, 12]. Количество этих клеток повышено у большинства больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами, больными РА и пациентами с гепатитом С. Эти CD27-IgD- клетки функционально, фенотипически и генетически не отличаются от В-клеток памяти. Повышение количества CD27-IgD- лимфоцитов ассоциируется с высокими уровнями антител к ДНК и Sm-антигену и отмечается при волчаночном нефрите (ВН) [12].

Первое сообщение о применении ритуксимаба (РТМ) при СКВ относится к 2001 г. и демонстрирует высокую эффективность препарата у больной с цитопенией, полисерозитом, лимфоаденопатией [13]. К настоящему времени РТМ использовался для лечения более 1500 больных СКВ различной степени тяжести, рефрактерных к стандартной терапии циклофосфаном (ЦФ) и ГК (табл. 7.1). Инфузии РТМ в короткие сроки, от 1 до 4 нед, приводят к купированию различных внепочечных проявлений, таких как гематологический криз, цереброваскулит, полиартрит, серозит [14]. Терапия РТМ способна также индуцировать ремиссию при быстропрогрессирующем ВН [15] и тяжелом поражении ЦНС [16].

Применение РТМ, несомненно, является прорывом в терапии больных СКВ, рефрактерных к традиционным методам лечения. К настоящему моменту около 1500 больных в мире прошли курс терапии РТМ в сочетании с ГК и/или иммуносупрессивными препаратами: ЦФ, микофенолата мофетил (ММФ), циклоспорин А (ЦсА). В среднем терапия была эффективна у 70% больных, полная ремиссия (ПР) получена у 30% больных. Учитывая прогрессивное течение заболевания и предшествующую неэффективность стандартной терапии, этот результат имеет большое значение. К сожалению, подавляющее большинство исследований проводились без контрольной группы и не являлись многоцентровыми, что не позволяет сделать более точные выводы о эффективности терапии РТМ при СКВ.

Эффективность РТМ при поражении различных органов и систем при СКВ, по данным пилотных исследований

Цитопении

Развитие аутоиммунной тромбоцитопении и анемии при СКВ является прогностически неблагоприятным фактором и требует применения высоких и сверхвысоких доз ГК. При неэффективности ГК назначаются инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), трансфузии тромбоцитов и плазмаферез (ПФ) [33, 34].

В литературе имеются подробные описания 4 случаев эффективности РТМ при анемии, развившейся у больных СКВ. У всех больных назначению РТМ предшествовала неэффективность высоких доз ГК, ВВИГ, цитостатических препаратов (ЦсА или хлорамбуцил), ПФ. Применение 2–4 инфузий РТМ по 375 мг/м^2 во всех случаях приводило к быстрому наступлению ремиссии длительностью 7–8–12 мес [35–38]. РТМ оказался эффективен также при амегакариоцитарной тромбоцитопении, развившейся на фоне СКВ. Данное состояние характеризуется значительным снижением или полным отсутствием мегакариоцитов в костном мозге. В основе патогенеза амегакариоцитарной тромбоцитопении при СКВ лежит образование антител к рецепторам тромбопоэтина c-MpL. У больной на фоне обострения СКВ (плеврит, асцит, психоз) наличие анти-c-MpL антител, блокирующих функциональное взаимодействие тромбопоэтина

Таблица **7.1**

Эффективность РТМ у больных СКВ по данным литературы

Авторы	Количество и характеристика больных	Схема терапии	Поддерживающая терапия	Динамическое наблюдение, мес, обострения	Клинические результаты	Иммунологические изменения	Переносимость
Boletis J.N. et al. [17]	10, нефрит (6 – IV, 4–III класс)	РТМ по 375 мг/м² еженедельно, 4 нед, преднизолон 0,5 мг/кг/сут – 4 нед	ММФ до 2 г/сут, ГК перорально	38 мес	ЧР – 8/10, в среднем через 3,5 мес, ПР – 7/10, в среднем через 9 мес	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑ У 3 больных, не достигших ПР, продолжительность деплеции меньше	Не описана
Catapano F. et al. [18]	31, нефрит 11/31, рефрактерное течение	РТМ по 375 мг/м² еженедельно, 4 нед (16/31) или по 1000 мг дважды, МП 100 мг перед инфузией	15/31 – повторные курсы РТМ при обострении, 7/31 – по 1 г РТМ каждые 6 мес	30 мес, обострения 18/27 в среднем через 11 мес	Ремиссия 27/31, в среднем через 4 мес (ПР – 17, ЧР – 10)	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑	Инфузионные реакции у 45%, из них у 23% тяжелые, гриппоподобный синдром – у 23%, инфекции – у 26% в среднем через 2 мес
Galarza C. et al. [19]	43, нефрит, цитопении, нейролюпус	РТМ по 375 мг/м² еженедельно, 4 нед, или по 1000 мг дважды, МП внутривенно перед инфузией	ЦФ отменен у всех, 6 больных продолжили прием ММФ	12±7,8 мес	Ремиссия 83%	Нет данных	Побочные реакции у 11%, курс прерван из-за плохой переносимости у 7%.
Jonsdottir T. et al. [20]	43 (28 – III или IV класс и 15 – V класс)	РТМ по 375 мг/м² еженедельно 4 нед, или по 1000 мг дважды, ЦФ по 500–1000 мг дважды	ГК	12 мес	Альбумин сыворотки ⇑, протеинурия ⇓ ($p<0,05$) в основном в течение первых 6 мес вне зависимости от класса нефрита	Анти-ДНК ⇓ (достоверно у больных с III или IV классом нефрита) С3, С4 ⇑	Не описана
Karpouzas G.A. et al. [21]	30, 10/30 – нефрит, рефрактерное течение СКВ, ретроспективная оценка	РТМ по 375 мг/м² еженедельно, 4 нед	7/30 – повторный курс РТМ при обострении в среднем через 9 мес	9 мес	Ремиссия 80%, при нефрите ПР – 70%	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑	Не описана
Lateef A. et al. [22]	10, рефрактерное течение СКВ, ретроспективная оценка	РТМ по 375 мг/м² дважды, ЦФ по 500 мг в 1-й и 15-й дни	Цитостатики добавлялись только при обострении	18 мес	ПР – 3/10, ЧР – 4/10	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑	Побочных реакций и инфекционных осложнений не наблюдалось

Продолжение табл. **7.1**

Авторы	Количество и характеристика больных	Схема терапии	Поддерживающая терапия	Динамическое наблюдение, мес, обострения	Клинические результаты	Иммунологические изменения	Переносимость
Li E.K. et al. [23]	9 +10, нефрит III или IV класса	1-я группа: РТМ по 1000 мг/14 дней дважды, ГК внутривенно 250 мг дважды, парацетамол и антигистаминные препараты за 30 мин до РТМ. 2-я группа – то же + ЦФ по 750 мг дважды	ГК, ПЛ и статины	21,8 мес	ПР – 4/19 в среднем через 12 нед (5–16), ЧР – 11/19 в среднем через 4 нед (4–16), стабилизация состояния – 2, ухудшение – 2. Между группами разницы в эффективности не обнаружено	Анти-ДНК ⇓, С3 ⇔	1 – легочное кровотечение, инфекционные осложнения – у 63%. Между группами не обнаружено разницы в переносимости
Lindholm C. et al. [24]	17, 17/31 – нефрит, 10/31 – тромбоцитопения, 4/31 – гемолитическая анемия	РТМ по 375 мг/м²/нед, 4 нед, парацетамол и антигистаминные препараты за 60 мин до РТМ, ГК дополнительно не вводились	Цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ	22 мес, 4 больных с нефритом через 20–26 мес после РТМ	Нефрит 67% ремиссия (ПР – 2/17, ЧР – 9/17), нет эффекта – 6 больных. Нормализация количества тромбоцитов – 56%, анемия купирована у 2 из 4 больных	Анти-ДНК ⇓ Отсутствие В-лимфоцитов до начала курса РТМ ассоциировалось с неэффективностью терапии	1 – остеит челюсти, 1 – сывороточная болезнь, артрит, 1 – легочная инфекция, летальный исход, 1 – нейтропения, сепсис
Lu T.Y. et al. [25]	50, рефрактерное течение СКВ	РТМ по 1000 мг, ЦФ по 750 мг, МП по 100–250 мг в 1-й и 15-й дни	Цитостатики добавлялись только при обострении после восстановления уровня В-лимфоцитов	39,6 (6–88) мес	Ремиссия у 89%	Анти-ДНК ⇓ С3 ⇑	Тяжелые побочные реакции – 10% (сывороточная болезнь, пневмония, РДС, гипонатриемия)
Melander C. et al. [26]	20, нефрит (IV класс – 15 больных, V класс – 5 больных)	РТМ по 375 мг/м²/нед, 4 нед	Поддерживающая терапия РТМ – 10 больных, ЦФ – 2, ММФ – 6, АЗА – 3, ЦсА – 1	22 (10–51) мес	ПР – 7/20, ЧР – 5/20, нет эффекта – 8, летальный исход – 1 (геморрагический инсульт через 10 мес)	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑	Инфекционные осложнения – у 5 больных, из них у 2 больных на гемодиализе септический шок и септический артрит, умеренная нейтропения – у 5
Pepper R. et al. [27]	18, нефрит	РТМ по 1000 мг/14 дней дважды	ММФ 500 мг – 1 г	12 мес, обострение – 2 больных	Ремиссия у 78%, причем у 67% – более года	Нет данных	Побочных реакций и инфекционных осложнений не наблюдалось

Продолжение табл. **7.1**

Авторы	Количество и характеристика больных	Схема терапии	Поддерживающая терапия	Динамическое наблюдение, мес, обострения	Клинические результаты	Иммунологические изменения	Переносимость
Reynolds J.A. et al. [28]	11, рефрактерное течение СКВ	РТМ по 750–1000 мг/14 дней, ЦФ 500–750 мг дважды	ГК и плаквенил	10 мес, обострения у 4 больных в среднем через 6 мес	Ремиссия у 91%	Анти-ДНК ⇔ через 3 и 6 мес, С3, С4 ⇑ через 6 мес	Побочных реакций не наблюдалось, вторичная инфекция – 1 случай
Tamimoto Y. et al. [29]	8, нейролюпус – 3, цитопения – 3, нефрит – 4. Рефрактерное течение СКВ	РТМ по 100/200/375 мг/м^2/нед	Цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ	15 мес, обострения у 4 больных в среднем через 6 мес	Ремиссия у 89%, причем у 50% – более года	Анти-ДНК ⇓	Инфузионная реакция у 1, бактериальные инфекции у 5/8 (62%)
Terrier B. et al. [30]	136, нефрит – 42	РТМ по 375 мг/м^2/нед 4 раза (36%) или по 1000 мг/14 дней дважды (60%)	Цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ (43%), новые цитостатики (9%)	18 мес, обострения – у 41% ответивших, в среднем через 14,6±7,6 мес	Ремиссия у 71%, при нефрите: ЧР – 29%, ПР – 44%, нет эффекта – 26%	Нет данных	Тяжелые инфекции у 9%, тяжелые побочные реакции у 12%
Merrill J.T. et al. [31]	РКИ EXPLORER, 257 больных, ⩾1 BILAG A или ⩾2 BILAG B	РТМ по 1000 мг или плацебо в 1, 15, 168, 182-й дни	Цитостатическая терапия, получаемая больными до курса РТМ	12 мес	Ремиссия в группе РТМ – 29,6% (ПР – 12,4%, ЧР – 17,2%), плацебо – 28,4% (ПР – 15,9%, ЧР – 12,5%)	Анти-ДНК ⇓ С3, С4 ⇑ более выраженное в группе РТМ	Частота инфузионных реакций одинакова в обеих группах. В группе РТМ выше частота развития нейтропений и герпетической инфекции
Furie R. et al. [32]	РКИ LUNAR 144 больных, нефрит III или IV класс	РТМ по 1000 мг или плацебо в 1, 15, 168, 182-й дни	ММФ 3 г	19 мес	Ремиссия в группе РТМ – 57% (ПР – 26%, ЧР – 31%), плацебо – 46% (ПР – 31%, ЧР – 15%)	Анти-ДНК ⇓ С3 ⇑, более выраженное в группе РТМ	Инфузионные реакции РТМ – у 34%, плацебо – у 41%. Побочные реакции (гипотензия, лейкопения) – в 3 раза чаще в группе РТМ, тяжелые <3%. Тяжелые инфекции плацебо – 1, РТМ – 3

Примечание. РДС – респираторный дистресс-синдром.

с рецептором, а также антител к тромбоцитам привело к развитию выраженной тромбоцитопении со снижением количества тромбоцитов до 10,0 · 10^9/л. Предшествующая терапия ЦсА и преднизолоном оказалась неэффективной. После двух инфузий РТМ отмечались быстрая нормализация анти-c-MpL антител, восстановление количества мегакариоцитов. Снижение антител к тромбоцитам определялось только через 3 мес, а стойкое повышение тромбоцитов – через 6 мес [39]. В другой работе представлены данные об успешном применении РТМ у больной с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), развившейся у больной СКВ [40]. Клинико-лабораторная картина ИТП наблюдалась у 34-летней больной СКВ с поражением ЦНС, проявлявшимся судорожным синдромом и ментальными нарушениями. При лабораторном обследовании – анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения (9,0 · 10^9/л), билирубинемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы в 10 раз, положительный АНФ и снижение С3-фракции комплемента. Применение программного плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) было неэффективным. Назначение РТМ в дозе 375 мг/$м^2$ привело к быстрой и длительной (8 мес) нормализации тромбоцитов, исчезновению геморрагических высыпаний на коже и снижению активности СКВ. S. Kumar и соавт. [41] приводят данные о высокой эффективности РТМ у 9 детей, больных СКВ с аутоиммунной тромбоцитопенией и анемией. Во всех случаях авторы наблюдали достаточно быстрый и продолжительный эффект РТМ в дозе 375 мг/$м^2$ (4 инфузии). Клинико-лабораторное улучшение сопровождалось значительным снижением дозы преднизолона, вплоть до полной отмены. Наш опыт также свидетельствует о высокой эффективности РТМ у больных СКВ с цитопениями.

В клинике НИИР РАМН до начала терапии РТМ тромбоцитопения была ведущим клиническим проявлением у 5 больных СКВ. В целом терапия РТМ привела к наступлению полной ремиссии у 4 из них.

Длительность заболевания первой больной составляла около 7 лет. В данном случае тромбоцитопения была ведущим клиническим проявлением СКВ на всем протяжении заболевания. Снижение количества тромбоцитов до 7,0 · 10^9/л часто сопровождалось геморрагическим синдромом, а в 2008 г. осложнилось развитием геморрагического инсульта. Резистентность к терапии высокими дозами ГК внутрь (максимально 80 мг преднизолона), непродолжительная эффективность пульс-терапии ГК и недостаточный ответ на прием ММФ послужили основанием для назначения терапии РТМ. Больной проведена однократная инфузия 500 мг РТМ, после которой был продолжен прием ММФ в дозе 500 мг и преднизолона 15 мг/сут. Восстановление количества тромбоцитов до 159,0 · 10^9/л наблюдалось через 3 мес после введения РТМ. Через 6 мес после курса лечения на фоне приема поддерживающей терапии в прежних дозах отмечалось снижение количества тромбоцитов до 90,0–116,0 · 10^9/л. Состояние стабилизировано повышением дозы ММФ до 1 г/сут. Снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут с учетом развития стероидной спондилопатии не привело к обострению СКВ. В течение последующих 18 мес тромбоцитопения не рецидивировала, уровень тромбоцитов составлял около 180,0 · 10^9/л.

Вторая больная страдала СКВ в течение 18 лет. За 2 года до назначения РТМ впервые выявлены тромбоцитопения до 10,0 · 10^9/л, геморрагический синдром (метроррагии). Назначение преднизолона в дозе 100 мг/сут с последующим медленным снижением до 15 мг купировало тромбоцитопению, но привело к выраженному повышению массы тела. Рецидив тромбоцитопении наблюдался через 2 года на фоне снижения дозы преднизолона до 10 мг. Учитывая нежелательность повышения дозы преднизолона в связи с ожирением III степени, артериальной гипертензией, по жизненным показани-

ям (тромбоцитопения 13,0 · 10^9/л, массивные маточные, носовые кровотечения) проведена терапия РТМ в суммарной дозе 2 г с параллельным дробным введением МП в общей дозе 7 г; доза преднизолона внутрь не повышалась. В течение 1-й недели после курса РТМ эффект терапии был недостаточным (уровень тромбоцитов 50,0 · 10^9/л), в связи с чем больной был введен ВВИГ (всего 50 г) – с последующим повышением содержания тромбоцитов крови до 145,0 · 10^9/л. В точке контроля через 3 мес. после курса терапии количество тромбоцитов увеличилось до показателя >200,0 · 10^9/л и сохранялось таким до 12 мес.

Длительность СКВ у третьей пациентки с тромбоцитопенией составила 11 лет. Последние 3 года в клинической картине ведущим симптомом была тромбоцитопения с падением уровня тромбоцитов до 1,0–7,0 · 10^9/л и геморрагическим синдромом. Проводилась терапия преднизолоном в дозе до 100 мг/сут, ВВИГ, на фоне которой количество тромбоцитов повышалось до 50,0–80,0 · 10^9/л. За 3 года больная получила 4 курса терапии ВВИГ в дозе 30; 200; 300 и 170 г с последующим повышением количества тромбоцитов до 100,0 · 10^9/л в течение 5–8 мес. Последнее ухудшение состояния после ангины – количество тромбоцитов 16,0 · 10^9/л, геморрагии на коже, слизистых оболочек, меноррагии, кровоизлияние в сетчатку. После пульс-терапии ГК в дозе 3 г суммарно и повышения дозы ГК внутрь до 60 мг/сут количество тромбоцитов составило 28,0 · 10^9/л. По жизненным показаниям проведена терапия РТМ в дозе 1500 мг в сочетании с введениями МП суммарно 5 г и ВВИГ 17 г. На фоне терапии купирован геморрагический синдром, но уровень тромбоцитов оставался не более 30,0 · 10^9/л. После курса РТМ больная принимала преднизолон 20 мг/сут и плаквенил 400 мг/сут. Через 6 мес количество тромбоцитов повысилось до 80,0 · 10^9/л и сохранялось таким еще на протяжении 12 мес. Геморрагический синдром не рецидивировал. Интересно, что у данной больной недостаточная эффективность терапии ассоциировалась с ранней репопуляцией В-клеток. Сразу после курса РТМ получена полная деплеция. Восстановление количества В-лимфоцитов отмечалось уже с 3 мес до 3,7% и через 12 мес составило 20%. Таким образом, несмотря на купирование геморрагического синдрома и некоторое повышение уровня тромбоцитов, ожидаемого эффекта от терапии РТМ у данной больной не получено.

У четвертой больной в анамнезе было развитие тромбоцитопенической пурпуры в возрасте 11 лет и недостаточная эффективность ВВИГ и высоких доз ГК. После спленэктомии – ремиссия в течение 3 лет. Рецидив тромбоцитопении в 2008 г. со снижением уровня тромбоцитов до 8,0 · 10^9/л сопровождался обнаружением при компьютерной томографии и УЗИ округлого образования 28,6 × 33,6 мм, которое было расценено хирургами как дополнительная доля селезенки. Учитывая наличие АНФ, повышение уровня антител к ДНК и фосфолипидам, лимфоаденопатии, фотосенсибилизации в сочетании с тромбоцитопенией, диагностирована СКВ. Проведение неполного курса терапии РТМ по 500 мг (2 инфузии) в сочетании с минимальными дозами ГК по 250 мг перед каждым введением привело к нормализации уровня тромбоцитов сразу после курса терапии. После курса РТМ поддерживающей терапии ГК больная не получала. Полная ремиссия СКВ с уровнем тромбоцитов >200,0 · 10^9/л сохранялась в течение года. Ухудшение состояния через год после терапии проявлялось артралгиями мелких суставов кистей, синдромом Рейно, усиленным выпадением волос и головными болями, сопровождающимися нарушением зрения, повышением уровня антител к ДНК до 67 Ед/мл. Тромбоцитопения не рецидивировала. Обострение СКВ купировано проведением 3-дневной пульс-терапии МП в дозе 3 г суммарно и ЦФ 1 г. Через 3 мес после пульс-терапии или через 18 мес после курса РТМ – рецидив тромбоцитопении с уменьшением их количества до 80,0 · 10^9/л, геморрагические высыпания.

Ниже представлено подробное описание клинического случая успешного применения РТМ у больной с тромбоцитопенией.

Больная Б., *49 лет, поступила в клинику НИИР РАМН 10.10.2006 г. с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 38–39 °С во второй половине дня, миалгии, снижение массы тела на 9 кг за 2–3 мес, осиплость голоса, онемение рук, изменение цвета кожи кистей на холоде.*

Из анамнеза известно, что с подросткового возраста у больной фотосенсибилизация. Летом 2003 г. (в возрасте 46 лет) впервые отметила появление эритематозных высыпаний на щеках и спинке носа после инсоляции. Высыпания, со слов больной, прошли самостоятельно в течение недели. В мае 2006 г. после физической нагрузки и переохлаждения отметила повышение температуры до 40 °С, боли в горле, миалгии. По поводу ангины, диагностированной оториноларингологом, принимала цефазолин без эффекта. При госпитализации по месту жительства в анализах повышенная СОЭ – 53 мм/ч, эр. 4,2 · 10^{12}/л, л. 4,5 · 10^{9}/л, э. 3%, Hb 110 г/л, АСТ 27–48, АЛТ 10–21. Результат анализа на LE-клетки положительный, обнаружены антитела к ДНК, положительный АНФ. Диагностирована системная красная волчанка. Доза преднизолона, получаемая больной по поводу бронхиальной астмы, не повышалась, симптоматически применялся диклофенак для купирования лихорадки. Направлена в НИИР РАМН для уточнения диагноза и лечения.

Сопутствующие заболевания: с 1999 г. страдает бронхиальной астмой, получает преднизолон 5–10 мг/сут, сальбутамол. Эндометриоз шейки матки. Калькулезный холецистит. Поливалентная аллергия (эуфиллин), парфюмерные запахи – бронхоспазм.

При поступлении: нормостенического телосложения, рост 176 см, масса тела 70 кг. Кожные покровы бледно-розовые, афты на слизистой оболочке нижней губы, энантема на мягком небе. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены. Миалгии, мышечная сила сохранена, суставы визуально не изменены, объем активных и пассивных движений сохранен в полной мере. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 90 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень +1 см, край ровный, гладкий, физиологические отправления в норме, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, отеков нет. Менструации сохранены. Щитовидная железа не увеличена, у эндокринолога не наблюдается. Со стороны 12 пар черепных нервов – без грубой неврологической симптоматики.

Из лабораторных анализов: Hb 103 г/л, эр. 3,68 · 10^{12}/л, л. 3,7 · 10^{9}/л, тр. 137,0 · 10^{9}/л, СОЭ 52 мм/ч. В общем анализе мочи белок 0,16 г/л, эр. 8–10 в п/зр., л. 20–22, цилиндры 6–8. Креатинин 170 ммоль/л. Общий белок 76 г/л, альбумин 34%, гамма-глобулины 37%. Антитела к ДНК 200 Ед/мл, АНФ 1/640 гомогенного свечения. Положительная прямая проба Кумбса +3, выявлены тепловые антитела IgG в титре 1:10. Антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG 41,7 GPL (норма до 23), IgM 92,6 MPL (норма до 26).

Диагноз: СКВ, острое течение, активность 3-й ст.: нефрит (мочевой синдром), поражение слизистых оболочек (энантема, стоматит), эритема на скулах, гематологические изменения (тромбоцитопения), иммунологические изменения, положительный АНФ.

Лечение: доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут. Проведена пульс-терапия МП 3 г суммарно и ЦФ 1 г. Купированы лихорадочный и мочевой синдромы, поражение слизистых оболочек, нормализовался креатинин сыворотки крови. Доза преднизолона увеличена до 40 мг/сут. Через 5 дней после пульс-терапии уровень тромбоцитов 213,0 · 10^{9}/л, лейкоцитов 6,6 · 10^{9}/л. Однако через несколько дней отмечается постепенное снижение уровня Hb со 115 до 90 г/л, уменьшение содержания тромбоцитов с 216,0 до 87,0 · 10^{9}/л и лейкоцитов до 3,7 · 10^{9}/л. Проведена терапия МП внутривенно 3 г суммарно в течение 3 дней. Восстановилось количество лейкоцитов до 4,2 · 10^{9}/л, но прогрессировала тромбоцитопения – до 65,0 · 10^{9}/л. Доза преднизолона увеличена

до 80 мг/сут. Учитывая отсутствие полноценного эффекта от проводимой терапии, сохранение тромбоцитопении, назначен РТМ в дозе 500 мг однократно. Через несколько дней количество тромбоцитов увеличилось до 108,0 · 10⁹/л, лейкоцитов до 4,6 · 10⁹/л, Hb 97 г/л. Через неделю после курса РТМ, несмотря на отсутствие деплеции (В-клетки 2,2%) наблюдалась нормализация гематологических показателей – тромбоциты 212,0 · 10⁹/л, лейкоциты 5,2 · 10⁹/л, Hb 109 г/л. Нормализовались СОЭ и уровень антител к ДНК. После выписки больная продолжала принимать преднизолон 80 мг/сут с постепенным снижением дозы. Больная находится в состоянии полной ремиссии в течение 4 лет, количество тромбоцитов не менее 160,0 · 10⁹/л, принимает минимальную поддерживающую дозу преднизолона 5 мг/сут через день.

Таким образом, терапия РТМ была эффективна у 4 из 5 больных с тромбоцитопенией (табл. 7.2). Восстановление уровня тромбоцитов сразу после курса терапии наблюдалось у 3 больных. У одной из них подобный быстрый эффект нельзя объяснить только ВВИГ, введенным после курса РТМ, поскольку доза препарата, учитывая массу тела больной, была невелика – 0,3 г/кг однократно. У другой больной с ранним восстановлением уровня тромбоцитов проводилась монотерапия РТМ без добавления высоких доз ГК во время курса. Полная ремиссия заболевания сохранялась в течение года без поддерживающей ГК-терапии.

Полная деплеция В-лимфоцитов была получена у всех, кроме одной больной. В нашем исследовании наименьшие дозы РТМ (500 мг однократно) получили больные №1 и №5. У больной №1 с наибольшим количеством В-лимфоцитов (26,6%) до курса терапии введение лишь 500 мг РТМ привело к стойкой деплеции продолжительностью более года. В то же время у больной №5 введение 500 мг РТМ вызвало лишь незначительное снижение количества В-лимфоцитов (с 3,8 до 2,2%). Несмотря на различия в достижении деплеции, у обеих больных получена стойкая ремиссия тромбоцитопении. Важно, что более быстрое восстановление уровня В-лимфоцитов по сравнению с остальными (уже через 3 мес) наблюдалось у единственной больной без эффекта от РТМ в практически полной дозе 1500 мг (3 инфузии). В то же время репопуляция В-клеток сама по себе не ассоциировалась с обострением тромбоцитопении (табл. 7.3).

Лейкопения, не связанная с приемом цитостатических препаратов, выявлена у 8 больных. Восстановление количества лейкоцитов более 3 · 10⁹/л отмечалось сразу после курса РТМ у 6 больных. В дальнейшем наблюдалось прогрессивное увеличение уровня лейкоцитов (табл. 7.4) параллельно с улучшением со стороны основных клинических проявлений СКВ (в частности, нефрита у 4 больных), церебропатии (у 2 больных) и поражения кожи (у 2 больных).

Таблица **7.2**

Динамика количества тромбоцитов (· 10⁹/л) у больных с тромбоцитопенией после терапии РТМ

№ больного	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
1	57	40	159	116	181
2	50	256	298	485	269
3	28	27	23	80	78
4	14	145	280	233	227
5	69	176	–	–	230

Таблица **7.3**

Динамика количества В-лимфоцитов (%) у 5 больных с тромбоцитопенией

№ больного	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
1	26,6	0,6	0	0,1	0,19
2	7,9	0,1	0,1	4,9	4,77
3	8,3	0,1	3,7	10	20
4	3,23	0,066	0,11	0,32	1
5	3,8	2,2	–	–	–

Таблица **7.4**

Динамика уровня лейкоцитов (· 10⁹/л) после терапии РТМ у больных с лейкопенией

№ больного	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
1	2,5	10,5	8,6	7,4	7,5
2	1,6	3,4	3,03	–	–
3	2,6	6,3	10,1	11,5	5,4
4	1,8	2,5	3	–	5,1
5	1,8	4,7	4,5	–	6,8
6	3	6,1	3,7	3,9	5,04
7	2,4	2,2	6,7	5,5	6
8	2,2	3,6	–	–	–

Таким образом, проведение курса РТМ у больных СКВ с гематологическими нарушениями способствовало восстановлению уровня тромбоцитов и лейкоцитов в течение месяца от начала терапии. У большинства больных нормализация гематологических показателей сохранялась от 3 мес до 4 лет. Достижение эффекта не ассоциировалось с дозой РТМ и выраженностью деплеции В-лимфоцитов.

Эффективность РТМ у больных СКВ с поражением центральной и периферической нервной системы

Поражение нервной системы (НС), встречающееся у 15–75% больных СКВ, трудно поддается терапии и определяет неблагоприятный прогноз заболевания [42]. M. Tokunaga и соавт. [43] представили данные об эффективности РТМ у больных СКВ с поражением ЦНС. У 10 больных, включенных в исследование, основными проявлениями СКВ были поражение НС и психические нарушения: кома у 5 больных, психоз у 4, судорожный синдром у 2, депрессия у 1, кроме того, встречались тревожные расстройства, демиелинизирующий синдром, когнитивные дисфункции, нейропатия. У всех больных течение заболевания было резистентно к традиционной цитостатической терапии с использованием ударных доз ЦФ, ПФ и иммуносорбции. На момент

включения и на протяжении исследования пациенты с СКВ получали терапию низкими и средними дозами ГК: 15–40 мг преднизолона или 1–3 мг бетаметазона; другие иммуносупрессивные препараты были отменены практически у всех больных из-за неэффективности. Протокол терапии включал различные режимы введения РТМ: 6 больных получили 375 мг/м^2/нед дважды, один больной – 375 мг/м^2 однократно, двое по 500 мг/нед в течение 4 нед и один пациент – 1000 мг/нед на протяжении 2 нед. Период наблюдения составил от 7 до 45 мес. Терапия РТМ оказалась эффективна у всех пациентов. Больные, на момент лечения находящиеся в коме, приходили в сознание в течение нескольких дней после терапии. Такие симптомы, как психоз и судороги, купировались через несколько недель или месяцев. На фоне терапии РТМ отмечалась положительная динамика проявлений периферической нейропатии. Ремиссия продолжалась от 4 до 23 мес.

C.M. Neuwelt и соавт. использовали РТМ в лечении 22 больных с тяжелым поражением НС. РТМ назначался в виде монотерапии, в комбинации с ЦФ или в качестве поддерживающей терапии после комбинированного применения ЦФ и ПФ. В результате у 72% больных получено улучшение клинической картины, в 9% случаев эффекта от терапии не получено и в 19% – выявлено прогрессирование поражения ЦНС. При этом в 80% случаев обострение сопровождалось увеличением количества В-лимфоцитов в периферической крови [44].

Описан случай эффективности РТМ при поперечном миелите: после комбинированной терапии с ЦФ уже через несколько дней у больной началось восстановление чувствительности в конечностях, через 45 дней полностью обездвиженная до терапии больная самостоятельно передвигалась, восстановилась работа сфинктеров [45].

В клинике НИИР РАМН терапия РТМ была назначена 16 больным СКВ с различными проявлениями поражения НС. У половины больных в этой группе имелись когнитивные, интеллектуально-мнестические изменения, которые не определяли показаний для проведения анти-В-клеточной терапии. Подобные проявления органического поражения головного мозга часто сочетались с наличием у больных нефрита (n=4), васкулита (n=1), цитопении (n=1), что и являлось основанием для назначения РТМ.

Тяжелое поражение НС, требующее проведения интенсивной терапии, наблюдалось у 8 пациентов. У половины из них терапия РТМ сочеталась с введениями ЦФ (по 600 мг после 1-й и 4-й инфузий – 3 больных, по 1000 мг – 1 больная). После курса терапии РТМ половина больных получали поддерживающую цитостатическую терапию: ММФ – 2, азатиоприном (АЗА) – 1, ЦФ внутримышечно 200 мг/нед в течение 3 мес – 1 больная. Таким образом, у 3 пациенток анти-В-клеточная терапия не была комбинирована с цитостатиками во время или после курса РТМ. Монотерапия РТМ привела к полной и стойкой ремиссии у 2 из них.

Терапия РТМ в 5 случаях сочеталась с ЦФ и была эффективна у 7 из 8 больных с поражением НС. Все больные в этой группе прошли полное динамическое наблюдение в течение 12 мес после курса терапии. Результаты лечения РТМ представлены в табл. 7.5.

Острое развитие спутанности сознания с дезориентацией, повышением психомоторной активности, резким эмоциональным возбуждением, депрессией и зрительными галлюцинациями отмечалось у одной из больных. Неврологическая симптоматика развилась впервые после инсоляции и первоначально проявлялась эпизодами стойких головных болей по типу гемикрании без эффекта от приема обезболивающих препаратов. Через несколько месяцев после ОРВИ больная стала отмечать головокружение и диплопию.

Таблица **7.5**

Эффективность терапии РТМ у 8 больных с поражением нервной системы

№ больного	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Психоз	2	1	1	0	0
Эпиприступы	2	1	0	0	0
Головные боли	3	2	1	1	1
Нейропатия	3	3	3	1	1
Зрительные нарушения	1	0	0	0	0

Прогрессировало тревожно-депрессивное состояние, появились дезориентация и зрительные галлюцинации. Состояние больной осложнялось наличием диффузно-пролиферативного ВН. Учитывая, что больная получала длительную программную пульс-терапию (суммарно 10 г) за год до текущего обострения, был назначен курс РТМ по 500 мг (4 инфузии) в комбинации с ЦФ по 600 мг после 1-й и 4-й инфузий. Уже после 1-й инфузии РТМ и ЦФ были купированы галлюцинации и дезориентация. После полного курса терапии сохранялась только депрессия, которая была купирована через 3 мес без применения антидепрессантов. Стоит отметить, что у этой больной уменьшение активности нефрита после терапии значительно отставало от церебропатии. ПР нефрита была получена только через 12 мес.

У второй больной психические нарушения проявлялись выраженными вкусовыми изменениями, которые сопровождались эмоциональной лабильностью и повышенной тревожностью. Стоит обратить внимание на наличие в анамнезе у больной классического психоза, сопровождавшегося галлюцинациями и потребовавшего применения психотропных препаратов. Развитие текущего обострения, вероятно, было спровоцировано родами. Помимо неврологической симптоматики у больной наблюдалось типичное для СКВ поражение кожи, слизистых оболочек и суставов на фоне высокой иммунологической активности (анти-дсДНК >200 Ед/мл, С4=0,07 г/л). После курса РТМ 1500 мг (3 инфузии) в сочетании с ЦФ по 600 мг после 1-й и 4-й инфузий кожно-суставные изменения были купированы в течение первой недели, в то время как восстановление вкусовых ощущений произошло только к 6-му месяцу при снижении иммунологической активности.

Развитие галлюцинаторного психоза и судорожного синдрома у третьей больной было купировано цитостатической терапией (ЦФ суммарно 3 г, МП внутривенно), синхронизированной с ПФ. РТМ был назначен этой больной в связи с прогрессирующим, несмотря на иммуносупрессию, нефритом. Остаточные явления перенесенного психоза в виде кратковременных абсансов с ретроградной амнезией отмечались даже спустя месяц после терапии РТМ. В течение последующего периода наблюдения неврологических изменений не определялось.

Следует подчеркнуть, что развитие психических нарушений у этих больных не было связано с приемом ГК, поскольку на момент развития обострения все больные принимали минимальные поддерживающие дозы преднизолона.

Бессудорожные **эпилептические припадки** (абсансы), проявляющиеся кратковременным нарушением сознания, без падения отмечались у двух больных. Обе пациентки были в возрасте 20 лет и заболели недавно, длительность заболевания составила 5 и 9 мес.

У одной из них эпилептические припадки pti mal протекали на фоне лихорадки до 40 °С и сопровождались зрительными нарушениями по типу скотом. У второй больной неврологические проявления также сопровождались лихорадкой. Кроме того, у больной имелись гематологические изменения (гемолитическая анемия), поражение слизистых оболочек (энантема). У обеих пациенток заболевание протекало с высокой иммунологической активностью: антитела к ДНК >200 Ед/мл, АНФ Hep2 1/1280 гомогенного свечения, снижение уровня С4-компонента комплемента. Проведение курса терапии РТМ в полной дозе 2 г в сочетании в одном из случаев с ЦФ 1000 мг привело к снижению активности заболевания и купированию эпилептического синдрома через 1 и 3 мес. Интересно, что комбинированная терапия РТМ и ЦФ во втором случае не привела к более быстрому эффекту от терапии.

Стойкие **головные боли** по типу гемикрании наблюдались у трех больных. Применение анальгетических препаратов для купирования болей было неэффективно. У одной больной головные боли были единственным признаком заболевания, а в двух других случаях сопровождались развитием тяжелого сенсомоторного полиневрита. Иммунологическая активность определялась у двух больных (анти-дсДНК антитела 104 и 200 Ед/мл, криоглобулинемия). У этих больных терапия РТМ была комбинирована с введением ЦФ: у одной больной во время курса РТМ, у другой – после курса в течение 3 мес.

Комбинированная терапия РТМ и ЦФ была эффективна у обеих больных. Болевой синдром был купирован на фоне нормализации иммунологических показателей у одной больной через 1 мес, у другой – через 3 мес. Стоит отметить, что у обеих больных попытки ранее купировать активность СКВ с помощью ЦФ были безуспешны.

Монотерапия РТМ не оказала значимого эффекта на течение заболевания у третьей больной.

У трех больных исходно отмечалась тяжелая полинейропатия. Длительность заболевания у всех пациенток в этой группе превышала 2 года. В то же время продолжительность непосредственно неврологических изменений составляла год и более в двух случаях. У третьей больной клиническая картина полинейропатии развилась остро после длительной ремиссии и сопровождалась другими клиническими проявлениями СКВ (энантема, экссудативный плеврит, анемия).

Клинические проявления полинейропатии:

1) энцефаломиелополинейропатия с тетрапарезом, поражением глазных нервов, нарушением функции тазовых органов. Больная обездвижена;

2) дистальная полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма. Сенсорная полинейропатия верхних конечностей (подтверждена электронейрографией). Больная передвигается только с посторонней помощью;

3) неврит лицевого нерва, аксональная сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей (подтверждена электронейрографией). С трудом передвигается по палате из-за боли в нижних конечностях.

Всем больным проводилась монотерапия РТМ. Третья больная после курса РТМ получала ЦФ внутримышечно в течение 3 мес.

Терапия РТМ была эффективна у двух больных с дистальной полинейропатией. Уже после завершения курса обе больные самостоятельно встают с постели, но у них сохраняются изменения чувствительности. Отмечается положительная динамика при электронейрографии. Через 3 мес обе больные самостоятельно передвигаются, по-прежнему отмечается нарушение чувствительности. У больной с исходным поражением лицевого нерва сохраняются сглаженность носогубной складки на стороне поражения и асиммет-

рия глазных щелей. Через 6 мес у этой больной полностью купированы как двигательные, так и чувствительные расстройства, сглаженность носогубной складки уменьшилась. У второй больной на фоне значительной положительной клинической динамики в виде купирования двигательных и чувствительных расстройств сохраняются изменения при электронейрографии, соответствующие сенсорной полинейропатии нижних конечностей. Через 12 мес клинических признаков полинейропатии нет, у второй больной из неврологических изменений сохраняется только некоторая асимметрия носогубных складок (табл 7.6).

У больной с энцефаломиелополинейропатией эффект монотерапии РТМ был минимальным. Отмечались частичное восстановление болевой чувствительности и периодические позывы к дефекации. В целом течение заболевания у этой больной продолжало носить волнообразный характер со спонтанными эпизодами незначительного улучшения.

Таким образом, назначение РТМ может быть высокоэффективным методом лечения у больных с «критическим» течением СКВ, обусловленным тяжелым поражением ЦНС (коматозное состояние, судороги, психоз) и резистентным к применению пульс-терапии ГК, ЦФ, ВВИГ и ПФ. Купирование критической ситуации наблюдается через несколько дней после начала лечения РТМ, клиническое улучшение нарастает в течение нескольких недель, а состояние, близкое к ремиссии, может продолжаться в течение нескольких месяцев. По нашим данным, терапия РТМ была эффективна у 87% больных с тяжелым поражением НС. Такие проявления нейролюпуса, как эпилептические припадки, зрительные нарушения, психоз, как правило, купировались в течение первых 3 мес после проведения курса РТМ, в то время как при полинейропатии улучшение наступало постепенно и достигало максимума к 6–12-му месяцу.

Эффективность терапии РТМ у больных СКВ с генерализованным поражением кожи и слизистых оболочек

Поражение кожи и слизистых оболочек наблюдается в 70–90% случаев СКВ. Нередко эритематозные высыпания локализуются на коже не только лица, но и распро-

Таблица **7.6**

Эффективность терапии РТМ у трех больных СКВ с нейропатией

До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	Конечный срок
1. Энцефаломиелополинейропатия с тетрапарезом, поражением глазных нервов, нарушением функции тазовых органов	Частичное восстановление болевой чувствительности, периодические появления позывов к дефекации				
2. Полинейропатия нижних конечностей по смешанному типу, чувствительная полинейропатия верхних конечностей	Восстановление двигательной активности		ПР	ПР	12 мес – ПР
3. Полинейропатия нижних конечностей по смешанному типу	Сохраняется изменение чувствительности		ПР	ПР	30 мес – ПР
Неврит лицевого нерва	Уменьшение сглаженности носогубной складки и асимметрии глазных щелей		Сохраняется только асимметрия носогубных складок		

страняются на различные участки туловища, конечностей. Поражение слизистых оболочек в виде язвенного стоматита, энантемы, хейлита не только является «классическим» клиническим признаком СКВ, но и, как правило, сочетается с криоглобулинемией, поражением ЦНС, АФС. Распространенное поражение кожи и слизистых оболочек у больных СКВ отражает высокую степень активности болезни и требует интенсификации терапии: назначения средних и высоких доз ГК, цитостатиков, проведение пульс-терапии и ПФ [46].

Имеются данные по эффективности РТМ при лечении 10 больных СКВ с поражением кожи и слизистых оболочек. В различных точках наблюдения ПР или частичная ремиссия (ЧР) получена у 9 из 10 больных (90%) в этой группе.

Характерно, что среди больных с поражением кожи ПР *в течение недели после курса РТМ* удалось достичь у 5 больных и ЧР – у 3 больных. У остальных двух эффекта от терапии не получено. *Через 3 мес* из 10 больных ПР сохранялась у трех больных и еще у одной получена впервые; ЧР наблюдалась у трех больных: у двоих отмечен рецидив кожной симптоматики и еще у одной эффекта от терапии так и не получено. Динамическое наблюдение *в течение 6 мес* прошли 5 больных: ПР сохранялась у двоих, ЧР после обострения в 3 мес достигнута у одного больного, в одном случае эффекта не наблюдалось, у одной больной прогрессировало ухудшение, спровоцированное инсоляцией. *Полный период наблюдения в 12 мес* завершили 5 больных, к этому сроку у 4 из них определялась ПР, а у пятой больной эффект от терапии по-прежнему отсутствовал.

В табл. 7.7 представлено наличие у больных различных кожных симптомов в каждой точке наблюдения. Наиболее быстро при применении РТМ определяется улучшение у больных с подострой кожной волчанкой, генерализованной эритемой и дискоидными высыпаниями.

Эффективность терапии РТМ у больных с подострой кожной волчанкой

РТМ был назначен троим больным с изменением кожи по типу подострой кожной волчанки. У двоих пациентов с длительностью заболевания 96 и 40 мес это был первый эпизод генерализованного поражения кожи. Симптомы кожной волчанки – папулосква-

Таблица **7.7**

Результаты применения терапии РТМ у 10 больных СКВ с преимущественным поражением кожи

Характеристика поражения кожи	Число больных				
	исходно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Язвенно-некротический васкулит	5	4/5	2/4	1/3	1/3
Подострая кожная волчанка	3	0/3	1/3	1/2	0/2
Диффузная эритема	2	1/2	–	–	–
Дискоидные высыпания	2	0/2	1/2	0/2	1/2
Алопеция	8	5/8	1/8	1/5	1/5
Поражение слизистых оболочек	5	1/5	1/4	0/3	1/3

Примечание. Числитель – количество больных с различными кожными изменениями в каждой точке наблюдения, знаменатель – общее количество больных, имеющих **исходно** данный вид поражения кожи и прошедших данную контрольную точку.

мозные, анулярные полициклические высыпания с язвенно-некротическими элементами – развились остро, в течение нескольких месяцев, и в обоих случаях сопровождались лихорадкой до 38 °С. Поражение кожи у третьей больной проявлялось эритемой на лице, высыпаниями в зоне декольте, дискоидными шелушащимися элементами, усиленным выпадением волос с формированием очаговой алопеции, яркими ладонными капилляритами. У всех троих высыпания носили генерализованный характер и затрагивали кожные покровы лица, шеи, верхних конечностей, живота, груди и спины. При подострой кожной волчанке уже после первой инфузии РТМ отмечалось побледнение высыпаний, исчезновение хейлита и энантемы. Практически полное исчезновение высыпаний наблюдалось сразу после окончания курса терапии (рис. 7.1–7.8, с. 332, 333). В местах локализации высыпаний после терапии оставались только явления гиперпигментации. После курса РТМ все больные с поражением кожи по типу подострой кожной волчанки не получали поддерживающей цитостатической терапии. Обострение кожного синдрома после инсоляции в одном случае было купировано внутривенным введением ГК в дозе 500 мг, после чего состояние оставалось стабильным в течение 18 мес. Двое других больных находились в состоянии ремиссии 4 и 13 мес соответственно.

Эффективность терапии РТМ у больных с язвенно-некротическим васкулитом

Более отсроченный по времени эффект РТМ наблюдался при язвенно-некротическом васкулите, алопеции. Тяжелое поражение кожи с развитием язвенно-некротического васкулита наблюдалось у 5 больных. У 4 больных васкулит носил генерализованный характер и распространялся на кожные покровы лица, зоны декольте, где наблюдались в основном макулопапулезные высыпания. Язвенно-некротическое поражение у всех 5 больных затрагивало преимущественно ладонную и в меньшей степени тыльную поверхность кистей (см. рис. 7.7, 7.8). В одном случае васкулит ассоциировался с яркими ладонными капилляритами и дигитальными некрозами. У пятой больной наблюдались локальные эрозивные изменения кожи ладонной поверхности правой кисти и стопы. По данным биопсии кожи выявлены гиперкератоз, акантоз, фокусы атрофии шиповатого слоя в дерме, субэпидермально определяется зона фибриноидного некроза коллагеновых волокон, рыхло, диффузно и периваскулярно расположенный лимфоплазмоцитарный инфильтрат. Применение РТМ при язвенно-некротическом васкулите у всех больных привело к уменьшению степени выраженности и распространенности кожного поражения сразу после курса терапии. Период наблюдения 12 мес прошли только трое больных в этой подгруппе. Стойкая полная ремиссия была получена через 3 мес после курса РТМ и сохранялась до 17 мес у одной больной с предшествующей неэффективностью применения высоких доз ЦФ и ГК в сочетании с ПФ и развитием на фоне традиционной терапии токсического гепатита. Интересно, что у этой пациентки уменьшились также сопутствующие псориатические изменения кожи. У второго больного наблюдался неожиданно быстрый клинический ответ на применение курса РТМ в сочетании с ЦФ. Купировались эритема и папулезные высыпания на коже груди и спины, зажили эрозии на ладонной поверхности кистей. Уменьшились и побледнели дискоидные очаги. Однако подобный эффект сохранялся только в течение 4 мес, после чего вновь отмечалось обострение васкулита. У третьей больной с локальным поражением правой кисти и стопы терапия была по-прежнему неэффективна. Еще у двух больных период наблюдения составил всего 3 мес, к этому сроку васкулит до конца не купирован, но интенсивность высыпаний значительно уменьшилась. Этим пациенткам после курса РТМ дополнительно были назначены цитостатические препараты (ЦФ ежемесячно или ММФ по 2 г/сут).

Эффективность РТМ при диффузной эритеме, дискоидных высыпаниях и поражении слизистых оболочек

Мы наблюдали двух больных с диффузной эритемой. За период заболевания обе получали массивную цитостатическую терапию высокими дозами ЦФ в течение года. Со временем стандартная терапия перестала быть эффективна, эритема рецидивировала. Применение РТМ привело к купированию эритемы у одной больной и значительному уменьшению интенсивности высыпаний у другой сразу после окончания курса лечения. Эффект нарастал до 3 мес. Наблюдение за больными продолжается.

Дискоидные элементы отмечались у одной больной с поражением кожи по типу подострой волчанки и у больного с язвенно-некротическим васкулитом. Через месяц после начала терапии РТМ на месте дискоидных высыпаний остались только очаги атрофии кожи. Обострение васкулита через 4 мес после первого курса и через 12 мес после второго курса РТМ сопровождалось рецидивом дискоидных высыпаний у одного из больных.

Отчетливая тенденция к эпителизации эрозий на слизистых оболочках, исчезновение энантемы и хейлита наблюдались уже к концу курса терапии у большинства больных.

Обострения и неэффективность терапии РТМ у больных с поражением кожи

Только половина наблюдаемых нами больных с преимущественным поражением кожи прошли полное динамическое наблюдение в течение года. Из них стабильная полная ремиссия в течение года наблюдалась у одной больной с язвенным васкулитом и у одной с подострой кожной волчанкой. Терапия была неэффективна у больной с локальным поражением кисти и стопы. Обострения отмечались у больного с язвенно-некротическим васкулитом через 3 мес после терапии и у больной с подострой кожной волчанкой через 6 мес. В первом случае после нескольких неудачных попыток купировать обострение пульс-терапией, синхронизированной с ПФ, был назначен повторный курс РТМ с эффектом. Васкулит был купирован. В качестве поддерживающей терапии больной получал только ГК в связи с непереносимостью плаквенила, неэффективностью ЦФ и отсутствием в продаже АЗА. Через год после второго курса рецидивировали дискоидные высыпания. У второй больной, после ярко выраженного улучшения сразу после курса терапии, через 3 мес наблюдались рецидивы локализованных эритематозных высыпаний после инсоляции. Через 6 мес на фоне продолжающейся инсоляции у больной наблюдалось обострение подострой кожной волчанки с алопецией. Данное обострение ассоциировалось также с развитием абсцесса молочной железы, который был пролечен консервативно. Обострение было купировано проведением пульс-терапии МП 500 мг.

Таким образом, терапия РТМ может быть эффективной при различных видах поражения кожи и слизистых оболочек, рефрактерных к стандартной терапии. Использование терапии РТМ позволяет достичь ПР заболевания у 60% больных в среднем через месяц после начала терапии без дополнительного использования цитостатических препаратов после курса РТМ.

Эффективность терапии РТМ у больных СКВ с поражением почек

Поражение почек – одно из наиболее тяжело поддающихся терапии проявлений СКВ. Хорошо известно, что пролиферативный ВН требует раннего назначения агрессивного лечения, особенно при наличии прогрессирующего нарушения азотовыделительной функции почек, массивной протеинурии и высокой морфологической активности по данным биопсии [47, 48]. До настоящего времени системное назначение высоких доз ГК и внутривенная пульс-терапия ЦФ и МП являлись основными методами терапии больных с ВН [3]. Комбинация вышеуказанных препаратов повышала вероятность ремиссии

по сравнению с монотерапией ГК, даже в случаях использования высоких доз, однако подобная стратегия часто осложняется множеством побочных эффектов [49, 50]. Для снижения токсичности в некоторых случаях используются альтернативные схемы: более низкие дозы ЦФ внутривенно, с последующим переходом на прием АЗА, ЦсА или ММФ. При лечении больных с ВН перед ревматологом стоят следующие задачи: максимально быстро достичь ремиссии, избежать обострения нефрита и развития хронической почечной недостаточности (ХПН) при минимальной токсичности терапевтических подходов. Безусловно, за последние несколько десятилетий выживаемость больных значительно увеличилась, но, несмотря на это, существующие терапевтические режимы сложно считать оптимальными. Так, например, после применения препаратов первой линии ремиссии удается достичь в лучшем случае у 81% больных [51]. Обострение нефрита фиксируется у 1/3 больных, несмотря на продолжение приема иммунодепрессантов [52]. Кроме того, у 10% больных ВН через 5–10 лет развивается почечная недостаточность [53].

Исследование эффективности терапии РТМ при ВН с наибольшим количеством больных выполнено M. Vigna-Perez и соавт. [54]. Среди 22 больных, включенных в исследование, у 18 выявлен IV класс, у 2 – III и у 2 – V класс нефрита по классификации ВОЗ. У всех больных предшествующая стандартная иммунодепрессивная терапия была неэффективна. РТМ назначали в 1-й и 15-й дни в дозах от 500 до 1000 мг. Никаких изменений в предшествующей цитостатической терапии при добавлении РТМ не проводилось. В результате у 90% больных отмечено выраженное снижение активности по MEX-SLEDAI на 60-й и 90-й дни после терапии. У нескольких больных значительное снижение протеинурии выявлено уже на 15-й день после начала лечения. У 72% на фоне терапии улучшился клиренс креатинина. Через 90 дней после терапии у 5 больных установлена ПР нефрита и у 7 – ЧР. У 2 больных эффекта от терапии не получено. Примечательно, что в 6 случаях больные не получали поддерживающей терапии ГК после курса РТМ, что не привело к снижению эффективности анти-В-клеточной терапии. Безусловным недостатком данного исследования является его небольшая продолжительность, и, хотя обращает на себя внимание ранний ответ больных на терапию (до 3 мес), отдаленные результаты, развитие обострений, формирование ХПН не ясны.

Особый интерес вызывает исследование, посвященное эффективности монотерапии РТМ при тяжелом пролиферативном ВН. В исследование P.P. Sfikakis и соавт. [55] было включено 10 больных с активным ВН (III класс – 4 больных, IV класс – 6 больных). РТМ вводился по протоколу терапии лимфом, цитостатические препараты добавлялись к терапии только при неэффективности терапии РТМ или в случае обострения нефрита при восстановлении субпопуляции В-лимфоцитов. ЧР была достигнута у 8 больных (4 с III классом и 4 с IV классом нефрита) через 1–4 мес после терапии РТМ. Впоследствии у 5 из этих больных состояние прогрессивно улучшалось до наступления полной ремиссии в среднем через 3 мес, что значительно быстрее, чем при использовании стандартной терапии высокими дозами ЦФ и ГК. ПР длительностью 12 мес была получена у двух пациентов с III типом нефрита и у двух с IV типом нефрита. У одного больного с III типом нефрита выявлено обострение заболевания через 5 мес после наступления полной ремиссии. В связи с небольшим количеством больных в исследовании сложно выявить различия в эффективности РТМ при разных классах нефрита, однако авторы отмечают более быстрый и полный эффект при очаговом пролиферативном нефрите (III класс по критериям ВОЗ).

В исследовании M.J. Leandro и соавт. [15] из 24 больных у 17 основным клиническим проявлением СКВ был нефрит IV класса. После проведения комбинированной терапии РТМ (по 1000 мг дважды) и ЦФ (по 750 мг дважды) у 8 больных отмечено снижение активности нефрита по шкале BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)до 0–1 балла.

Наиболее подробная характеристика больных и описание результата лечения представлены в нескольких последних исследованиях. Так, в работе C. Melander и соавт. [26] 20 больным РТМ вводился по стандартной схеме (4 раза по 375 мг/м^2). Некоторые больные получали поддерживающую иммуносупрессивную терапию после курса РТМ: ММФ – 3, АЗА – 1. ЦФ в высоких дозах назначался в трех случаях непосредственно перед РТМ и в трех – синхронно с РТМ. Поддерживающую терапию РТМ при восстановлении популяции В-лимфоцитов получали 10 больных с предшествующей неэффективностью стандартной терапии. По окончании периода наблюдения, составившего в среднем 20 мес, ПР была достигнута у 7 и ЧР – у 5 из 20 больных, причем у 6 больных отмечалось раннее наступление ремиссии в первые 6 мес после терапии. Таким образом, ответ на терапию составил в среднем 60%. В своем исследовании авторы первыми обнаружили взаимосвязь между выраженной гипоальбуминемией до начала курса терапии РТМ и отсутствием полноценной деплеции [26]. Зависимость между массивной протеинурией и неэффективностью терапии ранее была выявлена у больных с мембранозной нефропатией, получавших РТМ. На основании этих данных авторы предположили потерю с мочой препарата, по структуре представляющего собой белок.

Интересны результаты исследования C. Lindholm и соавт. [24], которое включало 17 больных ВН. 4 инфузии РТМ по 375 мг/м^2 добавляли к стандартной терапии, в большинстве случаев ЦФ. ЧР была получена у 9 (53%) из 17 больных, ПР – у 2 (12%) из 17, в 6 случаях эффект отмечался до года от начала терапии. Продолжительность наблюдения составила в среднем 26 мес. За этот период у 4 больных зафиксировано обострение нефрита через 20–26 мес, которое было купировано ЦФ в трех случаях и ММФ в одном. Авторами не обнаружено взаимосвязи между эффективностью терапии и длительностью нефрита или протеинурией.

Единственное рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность комбинированного применения РТМ и ЦФ с монотерапией РТМ в качестве индукционной терапии у 19 больных, проведено E.K. Li и соавт. [23]. Все больные получали РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 нед с минимальной премедикацией 250 мг метипреда. Больные в группе комбинированной терапии дополнительно получали по 750 мг ЦФ сразу после введения РТМ. В целом в различные точки наблюдения ЧР отмечалась у 18 (95%) больных, ПР – у 9 (42%). К окончанию периода наблюдения, который продолжался 48 нед, ПР получена у 4 (21%), ЧР – у 11 (58%) больных, стабилизация состояния отмечалась у 2 (11%) и прогрессирование нефрита – у 2 (11%) больных. ПР наступала в среднем через 12 (5–16) нед, ЧР – уже через 4 (4–16) нед. Различий между двумя группами в ответе на терапию не выявлено. В данном исследовании авторы отмечают лучший эффект терапии у больных с меньшей длительностью нефрита, однако статистически значимых различий не получено.

Известно, что повышение уровня креатинина сыворотки часто предопределяет отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию [56, 57]. В связи с этим особого внимания заслуживают результаты применения РТМ для купирования быстропрогрессирующего ВН с почечной недостаточностью. Так, S. Jacobson и соавт. [58] описали применение РТМ у больной с прогрессирующим мембранозным ВН, сопровождающимся быстрым развитием нефротического синдрома и почечной недостаточности с увеличением креатинина >200 ммоль/л, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 5 мл/мин и злокачественной гипертензией. Авторы отмечают сохранение стабильного состояния больной через 24 и 36 мес после терапии, купирование нефротического синдрома, увеличение СКФ до 40 мл/мин, нормализацию уровня сывороточного креатинина. В работе S.D. Marks и соавт. [59] у двух пациентов с олигоанури-

ческой стадией почечной недостаточности отмечалось значительное улучшение функции почек (уровень креатинина крови уменьшился от 273 до 195 ммоль/л, исчезла протеинурия), что позволило избежать проведения запланированного гемодиализа (ГД). В исследовании C. Melander и соавт. [26] у 9 из 20 больных отмечались признаки почечной недостаточности, со средним значением СКФ около 40 мл/мин, двое из них находились на ГД. В результате терапии у 6 из этих больных удалось достичь стойкой ремиссии (ПР – 2, ЧР – 4), один больной с СКФ 16 мл/мин был переведен на ГД. Важно, что у больных, находящихся на заместительной почечной терапии, не получено эффекта от лечения РТМ. К сожалению, в данной работе не была проанализирована динамика креатининемии, что затрудняет интерпретацию результатов. Кроме того, достоверного различия в значениях СКФ при сравнении больных с эффективностью терапии и без нее не получено [26]. Недостаточная эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с ХПН отмечена в исследовании C. Lindholm и соавт. [24]. В данной работе у больных, не ответивших на лечение, наблюдались высокие уровни креатининемии (207±86 ммоль/л) и снижение СКФ у большинства (<30 мл/мин). Таким образом, следует предположить, что терапия РТМ может быть менее эффективна у больных с тяжелым нарушением функции почек.

Выполнение повторных биопсий почки играет важную роль в оценке активности заболевания и эффективности терапии у больных с ВН. Исходя из этого, особое значение приобретает оценка влияния терапии РТМ не только на клиническое течение ВН, но и на морфологические изменения в биоптате почки.

В исследование I. Gunnarsson и соавт. [60] включено 6 больных с IV и III классом нефрита по ВОЗ. Авторы использовали комбинированную терапию РТМ с ЦФ: перед первой и четвертой инфузиями РТМ вводили ЦФ в дозе 500 мг/м^2. После окончания курса терапии больные не получали цитостатических препаратов до восстановления В-клеточной популяции. Через 6 мес у трех больных наблюдалась ПР нефрита, у одного больного – ЧР. У остальных отмечалось улучшение состояния, но в связи с персистирующей альбуминурией (<50% улучшения по сравнению с исходной) их состояние не отвечало критериям ЧР. Повторные биопсии почки были выполнены всем больным через 6–12 мес после лечения; во всех случаях отмечено снижение класса нефрита по ВОЗ и достоверное снижение индекса активности (ИА). Поскольку авторы отмечают отсутствие увеличения индекса хронизации (ИХ) при повторных биопсиях, можно предположить, что терапия РТМ предупреждает развитие необратимого поражения почек по крайней мере в течение года после терапии [60]. Позднее этими же авторами представлены данные по динамике морфологических изменений биоптатов почки уже у 17 пациентов. Через 6 мес после курса лечения у 8 больных активность СКВ соответствовала BILAG B, у 7 – BILAG C и у 2 – BILAG D. Обострение нефрита зарегистрировано в трех случаях через 6, 10 и 18 мес после терапии. Через 2 года после курса лечения у 3 больных из 15 зарегистрирована активность СКВ, соответствующая BILAG B, у 4 – BILAG C и у 8 – BILAG D. Цитостатики были добавлены к терапии у 8 из 18 больных во время восстановления В-клеточной популяции, остальные продолжали принимать только низкие дозы преднизолона. Лишь в одном случае отмечено прогрессирование ВН из очагового в диффузный пролиферативный [61]. Поскольку при мембранозном нефрите терапия РТМ менее эффективна, интересно, что в данном исследовании у 2 из 7 больных с V классом нефрита отмечено улучшение морфологической картины (II класс по данным повторной биопсии). Результаты этого исследования приобретают особое значение, учитывая, что ранее авторами сообщалось об отсутствии положительной гистологической динамики у 6 из 18 больных, получивших стандартную терапию ЦФ [62].

Повторные биопсии почки были проведены 9 больным в исследовании C. Melander и соавт. [26]. Гистологическая активность снизилась в среднем с 9 (0–11) до 2,5 (0–8). Трансформация диффузно-пролиферативного нефрита в очаговый определялась в двух случаях и ассоциировалась с наступлением ПР на момент окончания исследования. У этих же больных авторы отмечают снижение ИХ при повторной биопсии с 6 до 3 и с 2 до 1 соответственно. Иммуногистохимия с определением CD20+ была выполнена у больного с тяжелым течением заболевания, высокой гистологической активностью и хронизацией нефрита. При первичной биопсии были выявлены массивные интерстициальные инфильтраты с большим количеством CD20+ клеток. После курса РТМ не было получено периферической деплеции В-лимфоцитов, функция почек продолжала ухудшаться. На повторной биопсии через 2 мес воспалительная В-клеточная инфильтрация полностью исчезла, но поражение клубочков, напротив, прогрессировало. В связи с отсутствием клинической эффективности и снижением почечной функции больной переведен на ГД.

В исследовании E.K. Li и соавт. [23] повторные биопсии были проведены 11 больным. Было выявлено достоверное снижение гистологической активности (8,9±1,9 и 1,7±2,6; $p<0,001$) и стабилизация ИХ (2,1±1,4 и 2,2±1,9; $p>0,05$). У 8 больных наблюдалось разрешение пролиферативных изменений с формированием у 6 пациентов II + V класса и у двух – V класса нефрита по ВОЗ. Несмотря на положительную динамику морфологии почек, у двух из этих больных не выявлено клинической эффективности терапии. Трансформация класса нефрита в двух случаях сочеталась со снижением ИХ. Различий в динамике морфологических изменений между группой монотерапии РТМ и группой комбинированного приема РТМ и ЦФ не обнаружено.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают высокую эффективность терапии РТМ при поражении почек у больных СКВ. Применение РТМ не только индуцирует развитие клинического улучшения вплоть до ПР, в некоторых случаях продолжительностью более 1 года, но и приводит к снижению морфологической активности и класса нефрита. Кроме того, использование анти-В-клеточной терапии позволяет быстро снизить дозу ГК и у некоторых больных избежать назначения цитостатических препаратов. В среднем на терапию РТМ отвечают около 70% больных ВН. ЧР наступает через 1–3 мес у 25–60% больных. ПР нефрита отмечается у 15–35% больных в среднем через 3–6 мес от начала терапии. Меньшая эффективность терапии РТМ наблюдается у больных с выраженной гипоальбуминемией, массивной протеинурией и значительными нарушениями азотовыделительной функции почек. Для достижения лучшего результата целесообразно назначение больным РТМ до развития выраженной стадии ХПН.

Под нашим наблюдением находятся 34 больных с ВН, пролеченных РТМ.

Монотерапия РТМ без добавления ЦФ была проведена 22 больным, остальным 12 больным после первой и последней инфузии РТМ выполнялись введения ЦФ (по 400 мг – у 1 больной, по 600 мг – у 5, по 800 мг – у 2, по 1000 мг – у 4 больных). Дальнейшая цитостатическая терапия после завершения курса РТМ не проводилась 7 больным. У двух больных в ближайшие сроки после проведения курса РТМ не было отмечено существенной положительной динамики, в связи с чем была назначена программная пульс-терапия в течение года. Еще одна больная с высоким индексом активности нефрита получала ЦФ внутримышечно по 200 мг через 10 дней. Терапия проводилась в течение 3 мес с последующей заменой на АЗА в дозе 150 мг/сут. Остальные 18 больных принимали АЗА или ММФ, причем у 13 из них препараты были назначены впервые.

Динамика активности нефрита у 34 больных по SLICC RA/RE

До назначения РТМ активность ВН по индексу SLICC RA/RE составила в среднем 9±3,8 балла. Максимальная активность по данному индексу (15 баллов) определялась у 9 больных. Достоверное снижение активности ВН по SLICC RA/RE до 5,46±3,89 или 6 (3–7) отмечалось уже с 3-го месяца после курса РТМ (p=0,0029). Среднее значение индекса активности нефрита прогрессивно снижалось к 6 мес до 3,5 (0–6; p=0,0009) и к 12 мес до 1,5 (0–6,5; p=0,005).

В течение *первой недели* наблюдения после курса РТМ у большинства больных не отмечалось улучшения течения нефрита. ПР наступила только у двух больных с изначально невысокой активностью нефрита (5 и 4 по SLICC RA/RE), а ЧР – у 10, в основном за счет снижения протеинурии. Нормализация протеинурии выявлена у 6 больных, но у 4 из них значительные изменения мочевого осадка препятствовали установлению ПР. Отрицательная динамика течения нефрита с нарастанием протеинурии в течение 1-й недели после курса терапии наблюдалась у 2 больных. Обе эти пациентки были с только что установленным диагнозом СКВ и ранее иммуносупрессивную терапию не получали. Несмотря на проведение ежемесячных введений высоких доз ЦФ и МП после курса терапии, у этих больных не удалось достичь ПР за последующие 12 мес. Таким образом, непосредственно после курса РТМ терапия была эффективна лишь у 12 (35%) больных.

Контрольная точка наблюдения *3 мес* была пройдена у 28 больных. Данной точки наблюдения не достигли 6 больных, из них 4 погибли до завершения курса терапии, одна переведена на ГД. Одна из пациенток выбыла из дальнейшего наблюдения. *Через 3 мес после курса РТМ* терапия была эффективна у 19 (67%) из 28 больных. К данному сроку ПР была получена у 5, из них у 3 впервые. ЧР удалось достичь у 14 больных, из них впервые у 7. Терапия к 3 мес наблюдения была неэффективна у 9 больных. Из них стабилизация протеинурии и гематурии отмечалась у 8 больных, а у одного зафиксировано прогрессирование нефротического синдрома, с протеинурией около 4 г/сут.

Динамическое наблюдение в течение *6 мес* прошли 25 больных. В общей сложности в данной точке наблюдения ПР наблюдалась у 7 больных, ЧР – у 16 больных. Из них эффективность терапии проявилась впервые только к этому сроку у 7 больных, 5 достигли стойкой ЧР, 1 – ПР, еще у одной больной наблюдалось кратковременное, в течение 2 мес, улучшение состояния, заключавшееся в купировании отечного синдрома, нормализации протеинурии. У двух пациенток к 6 мес проводимая терапия была по-прежнему неэффективна, сохранялись протеинурия 3–5 г в общем анализе мочи и изменение мочевого осадка. Таким образом, терапия РТМ была эффективна у 23 из 25 больных, т. е. у 92% больных, достигших данной точки наблюдения.

Период наблюдения в *12 мес* завершили 15 больных, к этому времени 93% больных находились в состоянии ремиссии. ПР наблюдалась у 8 из них, ЧР – у 6 больных. У одной пациентки с длительным течением нефрита и кратковременной ремиссией через 6 мес после терапии произошло обострение нефрита, потребовавшее проведения повторного курса терапии РТМ.

Таким образом, из 21 пациента, завершивших наблюдение (с учетом 6 выбывших больных), эффективность терапии в различных контрольных точках получена у 14 (ПР у 8, ЧР у 6 больных). У остальных 13 больных срок наблюдения составил 3–6 мес. Из них в течение неполного срока наблюдения эффект от терапии получен еще у 11 больных (ПР у 3, ЧР у 8). Остальные двое больных на терапию РТМ не ответили.

Важно отметить, что если в общей группе больных СКВ ЧР наступала уже через 1 мес, а ПР в среднем через 3 мес, то у больных ВН эффективность терапии РТМ проявлялась позднее: ЧР наблюдалась в среднем через 3 (1–6) мес, а ПР через 6 (3–12) мес (рис. 7.9, с. 333).

Существенное, но не достоверное снижение суточной протеинурии можно отметить уже через неделю после курса терапии – с 1,92 [1; 3,5] до 1,11 [0,38; 3] г (p=0,09). Достоверное уменьшение протеинурии до 0,8 [0,3; 1,35] г выявлено через 3 мес. В свою очередь нормализация среднего значения протеинурии определялось только к 6 мес и сохранялось до 12 мес (табл. 7.8).

Снижение суточной протеинурии сочеталось с повышением концентрации общего белка сыворотки крови с 57,27±10,8 до 67,28±18,55 г/л (p=0,032) уже начиная с 3 мес после курса РТМ, что, в свою очередь, закономерно сопровождалось купированием отечного синдрома к 3 мес практически у всех больных.

Уменьшение эритроцитурии с 10,5 [3,1; 20] до 5,2 [1,8; 15] тыс/мл отмечалось уже к концу курса терапии. Нормализация мочевого осадка с исчезновением гематурии у большинства больных наблюдалась уже через 3 мес после терапии и сохранялась до года (см. табл. 7.8).

Стабилизация артериального давления (АД) с полной отменой гипотензивных препаратов на фоне снижения активности нефрита наблюдалась у 3 из 12 больных через 3 мес после терапии РТМ. Высокие значения АД, требующие комбинированного приема нескольких гипотензивных препаратов, сохранялись у 4 больных. Остальные 5 больных с исходной злокачественной гипертензией умерли до завершения курса терапии.

На протяжении динамического наблюдения проводилась оценка изменения ежедневной дозы ГК, получаемой больными. Комбинированная терапия РТМ в ряде случаев вела к быстрому и стабильному улучшению состояния, что позволило начать уменьшение ежедневной дозы ПЗ у этих больных сразу после курса терапии, а через 6–12 мес достичь минимальной поддерживающей дозы ГК (рис. 7.10, с. 334).

Клинических признаков обострения нефрита у больных со стойкой частичной или полной ремиссией во время динамического наблюдения не отмечалось. ПР, зафиксированная у больной №11 через 6 мес после терапии, была непродолжительной и сменилась рецидивом нефрита через несколько месяцев. Стоит отметить, что нормализация показателей анализа мочи не сопровождалась исчезновением азотемии у данной пациентки.

Эффективность терапии РТМ у больных с нарушением азотовыделительной функции почек

Как уже было описано, нарушение азотовыделительной функции изначально отмечалось у 15 больных. В эту группу вошли наиболее тяжелые пациенты с олигурией, нефротическим синдромом, различными осложнениями почечной недостаточности (тяжелой анемией, гиперкалиемией).

Таблица **7.8**

Динамика лабораторных показателей у больных с волчаночным нефритом на фоне терапии РТМ, Me [Q25; Q75]

Показатель	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Суточная протеинурия, г/сут	1,92 [1; 3,5]	1,11 [0,38; 3]	0,8 [0,3; 1,35]*	0,55 [0,2; 1]*	0,33 [0,12; 0,85]*
Эритроцитурия, тыс/мл	10,5 [3,1; 20]	5,2 [1,8; 15]	1,4 [0,7; 5,4]*	1 [0,7; 5,0]*	1,2 [0,8; 6,7]*
Общий белок сыворотки, г/л	57,45 [52,1; 64,6]	58,1 [51,5; 61,25]	64,7 [58,6; 71]*	62,3 [61,4; 71,2]*	66,7 [65; 70,4]*

Примечание. *– различия достоверны по сравнению с исходным значением (p<0,05).

Таблица **7.9**

Динамика СКФ и креатининемии у больных с нарушением азотовыделительной функции почек на фоне терапии РТМ, Me [Q25; Q75]

Показатель	До терапии	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
СКФ, мл/мин	46 [33; 61]	57 [49; 75]*	80 [63; 89,45]*	92 [61,4; 95]*	83,5 [49,5; 94]*
Креатининемия, ммоль/л	100 [71; 194]	76,3 [66; 149]	85 [65; 110]	75 [60; 110]	84 [67; 100]

Примечание. *– различия достоверны по сравнению с исходным значением (p<0,05).

Как видно из табл. 7.9, достоверное повышение среднего значения КФ с 46 [33; 61] до 57 [49; 75] мл/мин (p=0,01) отмечалось уже через месяц после курса РТМ, в то время как нормализация определялась через 3 мес и сохранялась до года.

По сравнению с СКФ, динамика креатининемии после терапии РТМ не так наглядна. Существенного изменения концентрации креатинина в сыворотке крови не выявлено ни в одной контрольной точке (см. табл. 7.9). Некоторое снижение данного показателя через месяц после лечения можно объяснить выходом из исследования больных с наибольшим исходным значением креатинина.

Отдельно была проведена оценка ответа на лечение у больных с наличием признаков выраженной стадии почечной недостаточности (уровень креатинина >120 ммоль/л, СКФ <50 мл/мин) на момент включения в исследование. Данным критериям соответствовали 7 больных: ХПН I ст. – 5, II ст. – 2 больных. Исходный уровень креатинина у этих больных составил в среднем 194 (158–400) ммоль/л, СКФ – 30 (19–40) мл/мин. Терапия была неэффективна у 5 больных в этой группе, 4 из которых умерли до завершения курса терапии. Важно, что две больные погибли в результате прогрессирующей почечной недостаточности, продолжительность которой до применения РТМ составила менее месяца. Таким образом, можно с уверенностью говорить о развитии в этих двух случаях быстропрогрессирующего волчаночного нефрита. Обе получали комбинированную терапию РТМ и ЦФ и ГД в условиях Городской больницы №52. У пятой больной после первой инфузии 500 мг РТМ терапия была прервана и начат ГД из-за нарастания признаков терминальной почечной недостаточности (олигоанурия, азотемия), через 10 мес больная погибла.

Таким образом, все 5 случаев летальных исходов в исследовании относятся именно к этой категории больных с выраженным нарушением азотовыделительной функции. Причины летальных исходов подробно описаны в соответствующем разделе.

У шестой больной через 6 мес наблюдалась нормализация протеинурии и эритроцитурии, исчезновение отеков на фоне сохраняющейся азотемии – креатинин сыворотки 193 мкмоль/л, мочевина 15,5 ммоль/л. Стабилизация состояния через несколько месяцев сменилась обострением, проявляющимся протеинурией 1 г/сут, эритроцитурией, лейкоцитурией. Проведение повторного курса РТМ не привело к улучшению течения нефрита в течение последующих 3 мес. Хотелось бы отметить, что назначение поддерживающей цитостатической терапии после РТМ было существенно ограничено склонностью к развитию инфекционных осложнений. Кроме того, через 3 мес после первого курса РТМ в результате автодорожной аварии на передней поверхности левой голени у больной образовалась обширная гематома с последующим формированием длительно незаживающей раны. Стоит упомянуть, что исходно отмечалось небольшое повышение уровня аКЛ (IgG 34,3 GPL и IgM 17,6 MPL) и анти-В2ГП1 антител до (IgG 26,7 Ед/мл и IgM 18,4 Ед/мл), больная постоянно принимала варфарин

под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Через месяц после повторного курса РТМ у больной развился ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии, основным симптомом которого являлась правосторонняя гемиплегия. К некоторому положительному эффекту терапии можно отнести отсутствие существенного нарастания азотемии за период наблюдения. Седьмая больная была включена в группу с длительностью нефрита 60 мес и исходным уровнем креатинина 158 мкмоль/л, мочевины 11,26 ммоль/л, наблюдавшимися в течение 5 мес до проведения курса РТМ. Биологическая терапия была назначена ей в связи с развитием тяжелого нефротического синдрома, олигурии, на фоне предшествующей неэффективности ЦФ и ММФ. Существенной положительной динамики через неделю после терапии не получено.

Наряду с оценкой клинической активности 25 больным проводилась оценка морфологической картины нефрита до анти-В-клеточной терапии. Исходно в подавляющем большинстве случаев определялся диффузный пролиферативный гломерулонефрит (IV класс). Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (III класс) был выявлен у трех больных, мембранозный (класс V) – у одного и мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (класс II) – у одного больного (табл. 7.10).

Исходно ИА составил в среднем 7,5±2,7 балла из 24 возможных, ИХ – 2,09±1,9 балла из 12 возможных. Стоит отметить, что только у 3 из 7 больных с нарушением азотовыделительной функции была проведена полная морфологическая оценка биоптата почки, что, вероятно, повлияло на получение невысокого среднего значения ИХ при первичной биопсии.

Величина ИА и ИХ зависела от продолжительности СКВ; так, при длительности заболевания <2 лет значения индексов были достоверно ниже (p=0,007 и p=0,04). Подобная закономерность прослеживалась и при оценке взаимосвязи значения индексов и длительности непосредственно нефрита (p=0,046 и p=0,048). В то же время у больных, которые получали активную цитостатическую терапию незадолго до биопсии почки, значения ИА и ИХ не различались (p⩾0,7). Данный феномен можно объяснить неэффективностью

Таблица **7.10**

Результаты биопсий почек больных ВН (n=25)

Порядковый номер больного	Класс ВН/ИА/ИХ до курса терапии РТМ	Порядковый номер больного больного	Класс ВН/ИА/ИХ до курса терапии РТМ	Порядковый номер больного	Класс ВН/ИА/ИХ до курса терапии РТМ
1	III/8/0	12	IV/10/1	24	IV/4/1
2	IV/12/2	13	IV/10/4	25	II/4/1
3	IV/3/1	16	IV	27	IV/5/1
4	IV/8/2	17	IV/6/2	28	IV/9/1
5	IV/8/3	19	IV/9/3	29	IV/9/1
6	IV/7/3	20	IV/6/1	30	IV/5/0
7	IV	21	IV/12/1	31	III
8	IV/5/2	23	III/6/4	32	V
11	IV/7/3				

предшествующей цитостатической терапии, существенно не повлиявшей на гистологическую картину нефрита.

Кроме того, проводилось определение взаимосвязи исходных морфологических показателей с ответом на РТМ. Было вычислено, что у больных, так и не достигших ПР через 12 мес после курса терапии, первоначальный ИХ был выше, чем у ответивших на лечение (p=0,047). В то же время значение ИА до курса терапии существенного влияния на эффективность РТМ не оказало (табл. 7.11).

Изучение влияния комбинированной терапии РТМ на морфологические изменения в почках было проведено на материале 8 первичных и повторных биопсий, выполненных на сроке 6–12 мес.

После курса терапии 8 больным были проведены повторные биопсии почки, в результате которых в большинстве случаев определялась трансформация типа нефрита в более «благоприятный». Переход IV класса нефрита в III выявлен у 3 больных и во II – у одной больной. Переход III класса нефрита в I обнаружен у одной больной. В трех случаях при повторной биопсии сохранялся IV класс нефрита (табл. 7.12).

Достоверное снижение ИА выявлено у всех больных после терапии: с 8 (6–9) до 3 (1–4); p=0,017. Интересно также, что при повторной биопсии повышение ИХ обнаружено только у двух больных. Исходно у обеих определялась крайне высокая клиническая (SLICC RA/RE 9 и 15) и морфологическая активность нефрита (ИА 10 и 12), в связи с чем терапия РТМ была комбинирована с ЦФ. Полная клиническая ремиссия нефрита у одной из них была получена только через 12 мес, у другой – через 6 мес и сохраняется до 24 мес. Таким образом, увеличение ИХ при повторной биопсии не сопровождалось нарушением функции почек и ухудшением отдаленного прогноза заболевания.

Изменение класса нефрита на более «благоприятный» у всех 5 больных сопровождалось улучшением клинической картины, снижением протеинурии и гематурии, но ПР после терапии получена только у двух из них. Таким образом, замечена закономерность: у больных с исходно более низкой морфологической активностью достоверно чаще определялась трансформация класса нефрита (p=0,047), но с меньшей вероятностью наступала ПР ВН через год после терапии (p=0,025).

Таблица **7.11**

Взаимосвязь морфологических показателей, некоторых анамнестических данных и ответа на терапию

Анамнестические данные	ИА	p	ИХ	p
Длительность СКВ >24 мес	8 (6–10)	0,007	2 (1–3)	0,04
Длительность СКВ <24 мес	5 (4–5)		1 (0–1)	
Длительность нефрита >24 мес	8 (6–9)	0,046	4 (1–3)	0,048
Длительность нефрита <24 мес	5 (4–7,5)		1 (0,5–1,5)	
Цитостатическая терапия	6 (5–9)	0,7	1 (1–2)	0,9
Без цитостатической терапии	8 (5–9)		1,5 (1–3)	
ПР через 12 мес	8 (6–10)	0,64	2 (1–2)	0,046
Нет ПР через 12 мес	7 (5–9)		3 (2–3)	

Примечание. В скобках – динамика индекса.

Таблица **7.12**

Данные повторных биопсий (n=8)

№ больного	До терапии: класс нефрита ИА/ИХ	До терапии: активность нефрита по SLICC RA/RE	Схема терапии	После терапии: класс нефрита/ИА/ИХ, срок после лечения	После терапии: активность нефрита по SLICC RA/RE
1	III/8/0	7	РТМ + МП	I/0/0, 12 мес	0
2	IV/12/2	15	РТМ + МП + ЦФ	IV/8/4, 12 мес	0
3	IV/3/1	9	РТМ + МП	III/4/1, 6 мес	6
4	IV/8/2	5	РТМ + МП	IV/3/2, 12 мес	0
5	IV/8/3	7	РТМ + МП + ЦФ	III/1/3, 12 мес	0
6	IV/7/3	4	РТМ + МП + ЦФ	II/3/3, 12 мес	4
8	IV/5/2	9	РТМ + МП + ЦФ	III/1/2, 12 мес	3
9	Н.д.	15	РТМ + МП	III/4/3, 6 мес	8
12	IV/10/1	9	РТМ + МП + ЦФ	IV/4/4, 12 мес	0

Примечание. Н.д. – нет данных.

При статистическом анализе не выявлено взаимосвязи между высокой первоначальной клинической активностью нефрита по SLICC RA/RE и вероятностью трансформации нефрита при контрольной биопсии ($p>0,05$).

Определение взаимосвязи между различными клинико-анамнестическими параметрами и ответом на терапию РТМ у больных ВН

Одной из важных задач остается определение исходных факторов, негативно влияющих на эффективность терапии РТМ. Нами проанализирована взаимосвязь ответа на анти-В-клеточную терапию с различными клинико-анамнестическими и лабораторными показателями.

Полное динамическое наблюдение в течение года прошли 21 из 34 больных ВН. Из этой группы у 8 ответивших на терапию в течение года удалось достичь ПР, у 12 не ответивших получена только ЧР или эффекта от терапии не было, одна больная выбыла из наблюдения.

Давность нефрита. Не выявлено зависимости между ответом на терапию и возрастом больного, длительностью СКВ или продолжительностью нефрита. Предшествующая терапия высокими дозами ЦФ также не оказала влияния на эффективность терапии РТМ ($p>0,05$).

Особый интерес представляет эффективность терапии РТМ у больных в дебюте заболевания. Длительность нефрита не превышала 12 мес у 8 больных, из которых трое не получали до курса РТМ стандартной иммуносупрессивной терапии, а у пяти высокие дозы ЦФ и МП были неэффективны. Одна из больных в этой группе выбыла из исследования, о ее дальнейшей судьбе ничего не известно. Анализ ответа на терапию остальных 7 пациенток показал отсутствие ожидаемого быстрого эффекта у 4 из них, причем у двух до начала терапии РТМ выявлялись значительные нарушения азотовыделительной функции почек, обе погибли до завершения курса терапии. Умеренная изначальная активность нефрита определялась у оставшихся двух больных, проведение курса РТМ в одном случае

в сочетании с ЦФ не предотвратило прогрессирование нефрита и увеличение протеинурии. Данный феномен можно объяснить естественным течением заболевания, поскольку действие РТМ при нефрите, как было показано выше, проявляется только через 3–6 мес после курса лечения. Обе больные в течение года получали ежемесячные инфузии ЦФ и МП, с дальнейшим назначением ММФ и АЗА. Такая комбинированная терапия привела к полному купированию нефрита и наступлению ПР только через 24 мес. Один из наиболее впечатляющих случаев эффективности монотерапии РТМ также отмечался у больной, пролеченной в дебюте заболевания. Курс РТМ был назначен в связи с неэффективностью пульс-терапии высокими дозами ГК. Через 3 мес у больной наступила ПР, которая продолжалась на протяжении 3 лет. Стоит отметить, что после РТМ больная не принимала поддерживающей цитостатической терапии, а через полтора года после курса РТМ отменила ГК. Продолжается наблюдение еще за двумя больными, пролеченными в дебюте заболевания.

Особенности проведенного курса лечения. Как уже было описано выше, часть больных получали монотерапию РТМ в сочетании с ГК, в то время как у остальных инфузии РТМ назначались в комбинации с ЦФ. Значительных различий в полученном эффекте между этими группами больных не наблюдалось, из 13 больных, получавших только РТМ, зарегистрировано 5 ответивших, а из 7, пролеченных РТМ и ЦФ, – 4 (p=0,21).

Отдельно был проанализирован ответ на терапию больных, получивших ЦФ в дозе >1500 мг во время курса РТМ и после его завершения в качестве поддерживающей терапии. Среди получавших высокие дозы ЦФ число больных с недостаточным ответом на терапию было достоверно выше: 7 из 9 (78%) и 3 из 11 (27%) соответственно (p=0,019), что, по всей видимости, является следствием более тяжелого течения ВН в этой группе больных.

Клинические параметры. При анализе возможности наступления ПР за 12 мес в зависимости от исходной активности нефрита по SLICC RA/RE значимых различий в ответе на лечение не получено. Эффективность терапии не была ниже у больных с максимальной активностью нефрита в 15 баллов по данному индексу (p=0,1).

Нефротический синдром изначально определялся у 10 больных. Среди больных, хуже ответивших на терапию, нефротический синдром встречался в 45% случаев, тогда как у ответивших – в 22% случаев. Учитывая небольшое количество больных в группах, статистически достоверной разницы не получено (p=0,14).

Гипертонический синдром осложнял течение нефрита у 12 больных, из них 10 завершили полный период наблюдения. Достоверно чаще артериальная гипертензия до начала терапии РТМ встречалась в группе не ответивших – в 82% случаев, тогда как у ответивших – в 11% случаев (p=0,003).

Лабораторные параметры. В общей группе больных ВН недостаточная эффективность терапии РТМ ассоциировалась с повышением креатинина в сыворотке крови (p=0,007) и соответственно со снижением СКФ (p=0,03).

Кроме того, группа ответивших отличалась более высоким уровнем общего белка и альбумина сыворотки крови (p=0,01 и p=0,04 соответственно).

Повторные курсы РТМ у больных ВН

В нашем исследовании повторные курсы РТМ были проведены у 5 больных, у 4 из них ведущим клиническим проявлением СКВ был ВН.

Одна из больных получила первый курс РТМ в дебюте заболевания. Терапия привела к стойкой ремиссии в течение 42 мес. Важно, что больная не принимала поддержи-

вающей терапии цитостатиками, а за 2 года до обострения отменила и ГК. Обострение на 42-м месяце наблюдения было спровоцировано перенесенной пневмонией, инсоляцией, сильным стрессом и проявлялось артралгиями, артритом, церебропатией с развитием зрительных нарушений на фоне высокой иммунологической активности. Нефрит не рецидивировал. Обострение было купировано проведением повторного курса РТМ (1500 мг суммарно). Третье введение препарата сопровождалось тяжелой крапивницей, в связи с чем от четвертой инфузии РТМ решено было отказаться.

У пациентки детского отделения проведение первого курса РТМ без добавления ЦФ привело к стабилизации патологического процесса, отмечена тенденция к снижению уровня суточной протеинурии, улучшению мочевого осадка. ЧР нефрита получена через 6 мес, ПР – через 12 мес после терапии. Через год состояние девочки осложнилось побочным действием ГК – стероидным остеопорозом, приведшим к развитию платиспондилии. Кроме того, наблюдались задержка роста и синдром Кушинга. Появление иммунологической активности через 12 мес после первого курса и нежелательность повышения пероральной дозы ГК в связи с побочными явлениями послужили причиной проведения повторного курса РТМ (по 500 мг дважды с интервалом в 14 дней, МП по 125 мг перед каждой инфузией).

У третьей больной через 14 мес после первого курса терапии на фоне восстановления популяции В-клеток при повторной биопсии выявлено сохранение IV класса нефрита с высоким ИА, равным 8, и более высоким ИХ по сравнению с первоначальным, в связи с чем данной больной проведен повторный курс РТМ (по 1000 мг дважды, МП по 500 мг) в сочетании с ЦФ (2 раза по 600 мг). Следует отметить, что уже с 6-го месяца после первого курса РТМ до настоящего момента (24 мес) у больной определяется полная клиническая ремиссия нефрита.

Четвертая больная получала терапию РТМ по поводу ВН, рефрактерного к высоким дозам ЦФ и осложненного нарушением азотовыделительной функции почек (креатинин сыворотки 194 ммоль/л, СКФ 40 мл/мин). После курса РТМ больная получала только ежедневную дозу ГК 25 мг/сут. Цитостатическая поддерживающая терапия не проводилась в связи с незаживающей посттравматической раной голени. Непродолжительный эффект от лечения через 6 мес сменился обострением. Повторный курс РТМ был проведен по месту жительства в г. Орле. В последующие несколько месяцев эффекта от терапии не наблюдалось.

Таким образом, по данным, полученным в клинике НИИР РАМН, как монотерапия РТМ, так и комбинированное применение РТМ и ЦФ приводило к улучшению клинических, лабораторных и морфологических параметров активности нефрита и наступлению частичной или полной ремиссии у 67% больных ВН. Неэффективность терапии РТМ у больных ВН ассоциировалась с наличием артериальной гипертензии ($p=0,003$), повышением креатинина сыворотки ($p=0,007$) и снижением СКФ ($p=0,03$), а также с гипопротеинемией ($p=0,01$). Эффективность терапии РТМ при ВН проявлялась через 3–6 мес, т. е. несколько позднее, чем при внепочечных проявлениях СКВ.

Данные рандомизированных контролируемых исследований

Обнадеживающие результаты открытых пилотных исследований продемонстрировали эффективность РТМ в комбинации с различными иммуносупрессантами при различных клинических проявлениях СКВ. В связи с этим несомненный интерес представляют данные двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований III фазы. В исследовании EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) оценивались эффективность и безопасность РТМ (4 дозы по 1000 мг в 1, 15,

168, 182-й дни) против плацебо у 257 больных с умеренной или тяжелой активностью СКВ без поражения почек. Все больные продолжали получать назначенную ранее иммуносупрессивную терапию (АЗА, или ММФ, или МТ) и преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут с последующим снижением. Клинический эффект оценивался по шкале BILAG. В качестве первичной конечной точки была принята клиническая эффективность через 52 нед после начала исследования. Количество полных и частичных ремиссий и побочных эффектов через 52 нед не различалось между группами (p=0,975). Около 70% больных в каждой группе не ответили на терапию. Однако преимущество терапии РТМ по сравнению с плацебо было выявлено в подгруппе афроамериканских и испанских больных. В этой подгруппе ПР, полученная к 24-й неделе и сохраняющаяся до 52 нед, отмечалась у 13,8% в группе РТМ и у 9,6% в группе плацебо; ЧР – у 20 и 6,3% соответственно (p<0,0408). Кроме того, в группе больных, получающих РТМ, была более выражена нормализация иммунологических показателей (анти-дсДНК и С3, С4; p<0,005). Различий по частоте инфекционных осложнений между группами не обнаружено, в то же время в экспериментальной группе чаще наблюдались инфузионные реакции и нейтропении [31].

В исследовании LUNAR (**LU**pus **N**ephritis **A**ssessment with **R**ituximab) проведено сравнение эффективности РТМ у больных ВН III и IV класса. Все 144 больных получали ГК и ММФ, экспериментальная группа получала РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й дни. Через 6 мес проведен повторный курс терапии РТМ с оценкой эффективности через 24 и 52 нед. Длительность наблюдения большинства больных составила не менее 78 нед. В качестве первичной конечной точки было принято количество больных, достигших ПР или ЧР к 52-й неделе. В группе комбинированной терапии (РТМ + ММФ) уровень ПР составил 50% по сравнению с 30% в группе монотерапии ММФ. Таким образом, данное исследование не продемонстрировало значительного преимущества комбинированного приема РТМ и ММФ перед монотерапией ММФ. Среди побочных эффектов, чаще наблюдаемых в группе РТМ, были лейкопения (12,3% против 4,2%), нейтропения (5,5% против 1,4%) и гипотензия (11% против 4,2%) [32, 63]. Результаты данного исследования в настоящее время полностью не опубликованы.

Основная причина того, что оба исследования не позволили сделать однозначные выводы, заключается в их протоколе: использование высоких доз ГК и иммуносупрессивных препаратов в группе «плацебо» может маскировать преимущество РТМ. Определенное значение имеют также гетерогенность больных и небольшая длительность наблюдения для оценки первичного эффекта. Нельзя не отметить, что в пилотных исследованиях чаще участвовали больные с крайне высокой активностью заболевания, рефрактерные к традиционной терапии, в связи с чем эффект РТМ был более ярким. Активность больных в исследованиях EXPLOPER и LUNAR, возможно, была заведомо ниже, чем в пилотных испытаниях, что и объясняет разницу в результатах [64]. Некоторые исследователи считают ошибочным выбор ММФ в качестве контроля, придавая большее значение именно комбинации РТМ и ЦФ, отмечая уникальный синергизм действия этих препаратов [65]. В пилотных исследованиях длительная элиминация В-клеток памяти у части больных ассоциируется с высокой эффективностью РТМ. Возможно, преимущество применения РТМ будет более значительным именно у этой категории больных [66–68].

ЛИТЕРАТУРА

1. Merrel M., Shulman L.E. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by SLE. J Chron Dis 1955;1:12–32.
2. Ippolito A., Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2008;26(Suppl. 51):72.
3. Соловьев С.К. Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
4. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972.
5. Wallace D.J., Hahn B.H. Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia, 2007.
6. Bongu A., Chang E., Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? Best Practice and Research. Clin Rheum 2002;16:313–32.
7. Grammer A.C., Lipsky P.E. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. Arthr Res Ther 2003;5(Suppl. 4):22–7.
8. Odendahl M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2000;165:5970–9.
9. Jacobi A.M., Odendahl M., Reiter K. et al. Correlation between circulating CD27 high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2003;48:1332–42.
10. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. Nat Immunol 2001;2:764–6.
11. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2004;50:3580–90.
12. Wei C., Anolik J., Cappione A. et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2007;178:6624–33.
13. Petschner F., Walker U.A., Schmitt-Graff A. et al. Catastrophic systemic lupus erythematosus with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. Dtsch Med Wschr 2001;126(37):998–1001.
14. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2002;46:2673–7.
15. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology 2005;44:1542–5.
16. Saito K., Nawata M., Nakayamada S. et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. Lupus 2003;12:798–800.
17. Boletis J.N., Marinaki S., Skalioti C. et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2157–60.
18. Catapano F., Chaudhry A.N., Jones R.B. et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2010 May 11 [Epub. ahead of print].
19. Galarza C., Valencia D., Tobon G.J. et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? Clin Rev Allergy Immunol 2008;34(1):124–8.
20. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Mourao A.F. et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology (Oxford) 2010;49(8):1502–4.
21. Karpouzas G.A., Gogia M., Moran R. et al. Rituximab therapy induces durable remissions in patients with refractory systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):248.
22. Lateef A., Lahiri M., Teng G.G., Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. Lupus 2010;19(6):765–70.
23. Li E.K., Tam L.S., Zhu T.Y. et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? Rheumatology 2009;48:892–8.
24. Lindholm C., Borjesson-Asp K., Zendjanchi K. et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008;35:5.
25. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthr Rheum 2009;61(4):482–7.
26. Melander C., Salle'e M., Trolliet P. et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:579–87.
27. Pepper R., Griffith M., Kirwan C. et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. Nephrol Dial Transplant 2009;24(12):3717–23.
28. Reynolds J.A., Toescu V., Yee C.S. et al. Effects of rituximab

АССОЦИАЦИЯ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

on resistant SLE disease including lung involvement. Lupus 2009;18(1):67–73.
29. Tamimoto Y., Horiuchi T., Tsukamoto H. et al. A dose-escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus and Evans' syndrome: immunological analysis of B cells, T cells and cytokines. Rheumatology 2008;47:821–7.
30. Terrier B., Amoura Z., Ravaud P. et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French AIR registry. Arthr Rheum 2010 May 5 [Epub. ahead of print].
31. Merrill J.T., Neuwelt M.C., Wallace D.J. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus. Arthr Rheum 2010;62(1):222–33.
32. Furie R., Looney J., Rovin B. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):549.
33. Dominicano D.S., Shinjo S.K. Autoimmune hemolitic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. Clin Rheumatol 2010;29(12):1427–31.
34. Sultan S.M., Begum S., Isenberg D.A. Prevalence, patterns of disease and out come in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology (Oxford) 2003;42(2):230–4.
35. Abdwani R., Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. Lupus 2009;18:460–4.
36. Gomard-Mennesson E., Ruivard M., Koenig M. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus 2006;15:223–31.
37. Kotani T., Takeuchi T., Kawasaki Y. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 2006;15:683–5.
38. Perrotta S., Locatelli F., La Manna A. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. Br J Haematol 2002;116(2):465–7.
39. Fukushima T., Dong L., Sakai T. Successful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenia with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17:210–4.
40. Faraz A.N., Aamer A. Response to Rituximab in refractory case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. Saudi J Kidney Das Transpl 2010;21(1):109–12.
41. Kumar S., Benseler S.M., Kirby-Allen M., Silverman E.D. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatrics 2009;123:e159–e163.
42. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования): Лекция. Тер арх 2001;5:25–8.
43. Tokunaga M., Saito K., Kawabata D. et al. Efficacy of rituximab (Anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis 2007;66:470–5.
44. Neuwelt C.M., Young R.G., McGhee R.A. et al. Role of rituximab in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus as monotherapy or in combination therapy. Ann Rheum Dis 2005;64:57.
45. Armstrong D.J., McCarron M.T., Wright G.D. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). Rheumatol Int 2006;26:771–2.
46. Fabbri P., Cardinali C., Giomi B., Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2003;4(7):449–65.
47. Austin H.A., Boumpas D.T., Vaughan E.M., Balow J.E. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int 1994;45:544–50.
48. Иванова М.М. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматические болезни: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997;с. 160.
49. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. J Rheumatol 1995;22(7):1259–64.
50. Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1996;39:1475–82.
51. Gourley M.F., Austin H.A., Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:549–57.
52. Hachmi M., Jadoul M., Lefebvre C. et al. Relapses of lupus nephritis: Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. Lupus 2003;12:692–6.
53. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971–80.
54. Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., Paredes-Saharopulos O. et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. Arthr Res Ther 2006;8:83.

55. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand an open-label trial. Arthr Rheum 2005;52(2): 501–13.
56. Mok C.C., Ho C.T., Chan K.W. et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. Arthr Rheum 2002;46:1003–13.
57. Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M. et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 2000;35:904–14.
58. Jacobson S.H., Vollenhoven R., Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1742.
59. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A. et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2005;52(10):3168–74.
60. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthr Rheum 2007;56(4):1263–72.
61. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Risselada A. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis 2008;67(3): 330–4.
62. Gunnarsson I., Sundelin B., Heimburger M. et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis – predictive role of serum C1q and albuminuria. J Rheumatol 2002;29:693–9.
63. Schröder J.O., Zeuner R.A. Biologics as treatment for systemic lupus: great efforts, sobering results, new challenges. Curr Drug Discovery Technol 2009;6:252–5.
64. Favas C., Isenberg D.A. B-cell-depletion therapy in SLE – what are the current prospects for its acceptance? Nat Rev Rheumatol 2009;5:711–6.
65. Dall'Era M., Wofsy D. Systemic lupus erythematosus: clinical trials – an interim analysis. Nat Rev Rheumatol 2009;5(6):348–51.
66. Sanz I. The conundrum of B cell depletion in SLE. Nat Rev Rheumatol 2009;5(6):304–5.
67. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Эффективность терапии Ритуксимабом у больных СКВ. Собственные результаты. Науч-практич ревматол 2010;4 (прил. 1):52–9.
68. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Применение Ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. Науч-практич ревматол 2010;4:14–26.

АССОЦИАЦИЯ НЕВРОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 8 Ритуксимаб в терапии антифосфолипидного синдрома

Т.М. Решетняк

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого, главным образом, связаны с тромбозом сосуда любой локализации и калибра. Достоверный АФС диагностируется при обязательном сочетании клинических признаков и лабораторных маркеров. К клиническим критериям относятся тромбоз сосудов: венозного, и/или артериального, или микроциркуляторного русла – и акушерская патология (синдром потери плода). Лабораторными маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (аФЛ), причем наибольшая информативность доказана для волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (аКЛ) и антител к β2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП 1), которые и включены в серологические критерии диагностики АФС [1–3].

Механизм аФЛ-индуцированных тромбозов разнообразен и затрагивает клетки крови (моноциты, тромбоциты), эндотелиальные клетки, систему комплемента, каскад свертывания и фибринолитическую систему (схема 8.1) [4]. Согласно гипотезе «двойного удара» (two-hit hypothesis), по которой аФЛ («первый удар») создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами («второй удар»), аФЛ-позитивные больные могут в течение какого-то времени не иметь клини-

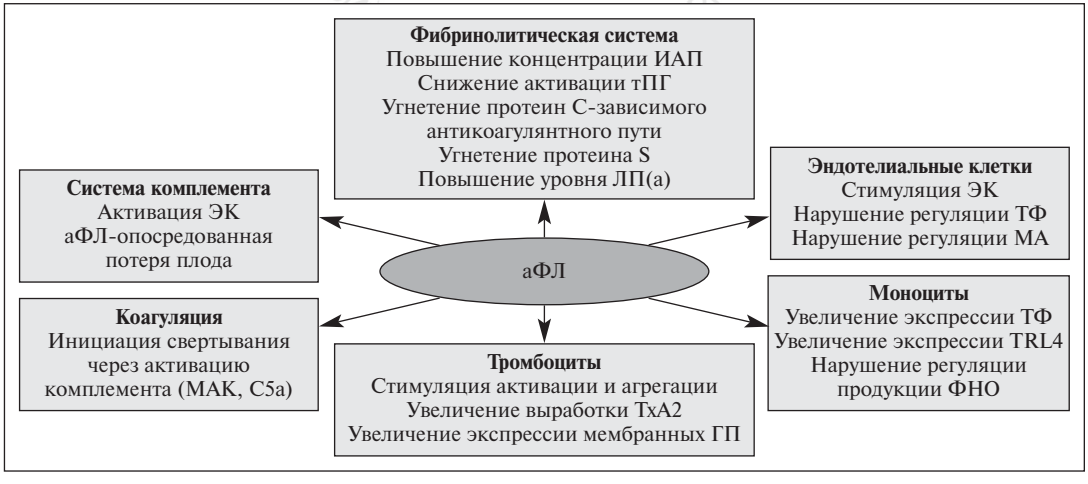

Схема 8.1. *Основные этапы механизма аФЛ-индуцированных тромбозов.*
ИАП – ингибитор активатора плазминогена, тПГ – тканевый плазминоген, ЛП(а) – липопротеин (а), ЭК – эндотелиальная клетка, ТФ – тканевый фактор, МА – молекулы адгезии, МАК – мембраноатакующие комплексы, ФНО – фактор некроза опухоли, ГП – гликопротеин мембраны тромбоцита, ТхА2 – тромбоксан, TRL4 – Toll-подобные рецепторы.

ческих проявлений АФС. В этом смысле терапевтические мероприятия, по мнению ряда авторов [5–8], должны быть направлены на модуляцию «второго удара», т. е. исходов этого процесса. В то же время терапия, направленная на клетки-мишени (моноциты, эндотелиальные клетки, тромбоциты), продуцирующие аФЛ, будет более благоприятной и менее вредной по сравнению с рекомендуемой в настоящее время антикоагулянтной терапией [4, 8]. Возможные потенциальные подходы к иммуномодуляции у аФЛ-позитивных больных приводят S.S Pierangeli и D. Erkan [6] (табл. 8.1). Сегодня основной терапией у больных АФС являются антикоагулянты [9–12]: антагонисты витамина К (варфарин) для профилактики тромбоза и гепарины для предотвращения акушерской патологии. Более агрессивная терапия с применением высоких доз глюкокортикоидов (ГК), других им-

Таблица **8.1**

Потенциальные иммуномодулирующие средства у больных, позитивных по аФЛ [17]

Белки, или клетки-мишени, или препараты	**Подтверждения, основанные на доказательствах *in vitro* или животных моделях**	**Подтверждения, основанные на доказательствах у аФЛ-позитивных больных**
Тканевый фактор (ТФ)	Дилазеп ингибирует аФЛ-индуцированное повышение активности ТФ в моноцитах и ЭК	Нет
Ядерный фактор (NF-κB)	Подавление NF-κB уменьшает аФЛ-индуцированное повышение ТФ в ЭК и аФЛ-усиленные тромбозы у мышей	Нет
p38 митоген-активированный киназный белок (MAPK)	Ингибиция p38MAPK снижает аФЛ-индуцированное повышение ТФ в ЭК, активацию тромбоцитов и аФЛ-усиленные тромбозы у мышей	Нет
Рецепторы гликопротеина тромбоцитов (GP)	Антагонисты GP-рецепторов снижают аФЛ-усиленную активацию тромбоцитов и аннулируют аФЛ-индуцированное формирование тромба у мышей	Нет
Гидроксихлорохин (ГКХ)	ГКХ снижает аФЛ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, ингибирует аФЛ-опосредованные тромбозы у мышей, защищает перемещение аннексина А5 из фосфолипидного бислоя мембраны	Нет (возможно, при СКВ – профилактика тромбоза)
Статины	Аннулируют активацию ЭК и повышение уровня ТФ, аннулируют повышенное формирование тромба у мышей	Снижение числа протромботических и провоспалительных маркеров (пилотные исследования)
β2-ГП 1 и/или клетки-мишени, связывающие анти-β2-ГП 1	Пептиды, имитирующие домены β2-ГП 1, блокируют его рецепторы (например, анти-аннексин А2б анти-TLR4, apoER2 антагонисты), ингибируют аФЛ-индуцированную активацию ЭК или аФЛ-индуцированные тромбозы у мышей	Нет
Комплемент	Анти-С5 моноклональные антитела снижали формирование аФЛ-опосредованных тромбов у мышей, анти-C5RA пептид ингибирует аФЛ-опосредованные тромбозы и экспрессию ТФ у мышей	Нет
В-клетки	Блокада фактора, активирующего В-клетки (BAFF), прерывала начало АФС у мышей	Нет

муносупрессивных препаратов, внутривенное введение человеческого иммуноглобулина, плазмафереза показана при катастрофическом АФС (КАФС). В то же время отмечаются случаи рецидива тромбоза во время терапии антикоагулянтами, несмотря на высокий уровень гипокоагуляции по лабораторным показателям.

В последнее время большое внимание уделяется экспериментальным данным о вовлечении В-клеток в клинические проявления АФС [13]. Возрос интерес к ритуксимабу (РТМ) в лечении АФС, а точнее – его резистентных случаев [14–16] (табл. 8.2). Имеются сообщения о его эффективности при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) и аутоиммунной гемолитической анемии (АГА). Успехи терапии РТМ этих состояний, которые часто регистрируются при тяжелых случаях АФС, дали повод для обсуждения возможности его применения у больных АФС в тяжелых или резистентных случаях [4, 17–19].

E. Rubenstein и соавт. [17] первыми описали три случая (двое мужчин и одна женщина) успешного применения РТМ при АФС, у одной женщины был верифицирован КАФС (см. табл. 8.2). Двое мужчин в возрасте 34 и 54 лет, у которых была диагностирована ИТП, были позитивны по аФЛ и имели клинические проявления АФС. У одного из них регистрировались тромбозы глубоких вен ног, на фоне выраженной тромбоцитопении (до $10 \cdot 10^9$/л) у него развился тромбоз верхней полой и наружной яремной вен. У второго выявлялись Кумбс-позитивная анемия (как проявление синдрома Эванса) и инфаркт миокарда. У него же отмечались эпизоды кровоточивости десен и множественные синяки на коже. Несмотря на проведенную терапию (плазмаферез, ГК, ЦФ, винкристин, азатиоприн), у обоих сохранялась тромбоцитопения и рецидивировал тромбоз. Обоим пациентам был введен РТМ 375 мг/м^2 еженедельно в течение 4 нед. У первого пациента количество тромбоцитов в крови после инфузии повысилось до $324{,}0 \cdot 10^9$/л и оставались на этом уровне в последующем. У второго после инфузии число тромбоцитов составило $28{,}0 \cdot 10^9$/л, через 2 нед – $140{,}0 \cdot 10^9$/л и в течение 41 мес держались на уровне $150{,}0 \cdot 10^9$/л. У обоих пациентов не было рецидива тромбоза, у второго – прошла кровоточивость. Третья пациентка, нерожавшая женщина 27 лет, поступила в клинику с выраженными болями в животе. При лапаротомии были выявлены геморрагии в печени и микротромбы. У нее развился тромбоз правой внутренней яремной, подключичной, подмышечной вен, на флебограмме отмечался выраженный стеноз правой печеночной вены и нижней полой вены, который был причиной развития синдрома Бадда–Киари. В лабораторных данных отмечались высокие уровни аКЛ, ВА-позитивность, тромбоцитопения до $68{,}0 \cdot 10^9$/л. Лечение гепарином и МП в дозе 1 мг/кг оказалось неэффективным. Больной также вводился РТМ 375 мг/м^2 еженедельно в течение 4 нед. Через неделю после инфузии уровень тромбоцитов в крови увеличился до $117{,}0 \cdot 10^9$/л. Через 20 мес после инфузии число тромбоцитов составляло $384{,}0 \cdot 10^9$/л, эпизодов тромбоза не было. Эти данные свидетельствовали, что РТМ может быть эффективным дополнительным усиливающим средством комбинированной терапии с варфарином в резистентном и катастрофическом АФС. Возможная деплеция В-клеток РТМ при АФС и КАФС, по-видимому, является многообещающей в терапии тяжелых случаев АФС.

Резистентные к терапии ГК, цитостатиками гематологические нарушения при АФС (тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия) явились в большей части случаев поводом для терапии РТМ. J.C. Erdosain и соавт. [20] описали женщину, у которой был микроскопический полиангиит; через 3 года от начала заболевания терминальная стадия почечной недостаточности послужила поводом для трансплантации почки. Через 2 года после операции она перенесла инсульт в левой гемисфере, выявлялись высокие уровни аКЛ и ВА и был диагностирован первичный АФС. Еще через 3 го-

Таблица **8.2**

Применение РТМ в терапии АФС (опубликованные случаи, цит. по: [15, 24, 26])

Автор, год	Возраст, годы	Пол	аФЛ	Клинические признаки	Доза РТМ	Исход
Anandacoomarasamy A., 2006	39	Ж	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЭЛА, ТЦП, кожный васкулит	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Без эпизодов тромбоза
Ahn E.R., 2005	30	Ж	ВА, аКЛ	ТГВ, НМК, синдром Бадда–Киари	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Снижение уровня аКЛ, ВА – отр.
Harner K.C., 2004	46	Ж	аКЛ	ТГВ	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Без эпизодов тромбоза, снижение уровня аКЛ
Erdozain J.G., 2004	52	Ж	ВА, аКЛ	НМК, АГА, МПА	375 мг/м^2/нед, 4 раза	ВА – отр., без эпизодов тромбоза
Weide R., 2003	39	Ж	ВА	ТГВ, ТЭЛА, эпилепсия	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Без эпизодов тромбоза
Binstadt B.A., 2004	5	Ж	аКЛ	СЛ, хорея, эпилепсия	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Хорея прошла, реже эпилептические приступы
Trappe R., 2006	32	М	ВА, аКЛ, а-β2-ГП 1	ТГВ, ТЭЛА, ТЦП, СЛ	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Тромбоциты в норме
Tomietto P., 2004	24	Ж	ВА, аКЛ, а-β2-ГП 1, а-ПТ	ТЦП, АГА, эпилепсия	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Тромбоциты – норма, эпилепсии не было
Veneri D., 2005	53	М	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЭЛА, неходжкинская лимфома	РТМ + CHOP	Тромбоциты – норма, умер через 1 год
Rubinstein E., 2006	34	М	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЦП	375 мг/м^2/нед, 4 раза	ТЦП разрешилась без рецидива
Rubinstein E., 2006	54	М	ВА, аКЛ	ИМ, ТЦП	375 мг/м^2/нед, 4 раза	ТЦП разрешилась без рецидива
Rubinstein E., 2006	27	Ж	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЦП, синдром Бадда–Киари, КАФС	375 мг/м^2/нед, 4 раза	ТЦП разрешилась без рецидива
Ames P.R., 2007	33	М	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЦП	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Без улучшения
Chalam K.V., 2007	23	Ж	аКЛ	ТЦП, тромбоз синуса мозга, отек зрительного нерва	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Разрешился отек зрительного нерва
Ruckert A., 2008	39	Ж	а-β2-ГП 1,	ТПВГ, НМК, ТЦП, АГА, кожный некроз, СЛ	375 мг/м^2/нед, 8 раз + ЦФ	ТЦП разрешилась
Van Wissen S., 2008	35	Ж	ВА, а-β2-ГП 1	Тромбоз вен почек, мезентериальной и чревной артерий, инфаркт селезенки, КАФС	1000 мг каждые 2 нед, дважды	Без эпизода тромбоза

Продолжение табл. **8.2**

Автор, год	Возраст, годы	Пол	аФЛ	Клинические признаки	Доза РТМ	Исход
Manner H., 2008	69	Ж	ВА, аКЛ	Инфаркт селезенки, ТЦП, лимфома, вероятный КАФС	375 мг/м^2/нед, однократно, бендамустин	Симптомы разрешились
Asherson R., 2008	56	Ж	ВА, аКЛ	Тромбоз локтевой артерии, ОДН, ТЦП, ТГВ, ТЭЛА, АГА, КАФС	375 мг/м^2/нед, 4 раза	Симптомы разрешились, каждые 2–3 мес рецидив лихорадки и ТЦП
Asherson R., 2008	45	М	ВА, аКЛ	ТГВ, ТЦП, ишемия кишечника, кожный некроз, КАФС	1000 мг в месяц, 2 раза, ЦФ	Умер
Adamson R., 2008	32	Ж	аКЛ	ТГВ, ТЭЛА, ПНМК, мигрень, флюктуация МНО	1000 мг дважды	Улучшение
Erre G.L., 2008	50	М	ВА, аКЛ, а-β2-ГП 1	ТГВ, ТЭЛА, поперечный миелит, тромбоз вен селезенки, неходжкинская лимфома	РТМ + CHOP 375 мг/м^2/нед, через 3 нед, всего 6	ТГВ во время 4-й инфузии, без рецидива тромбоза
Suzuki K., 2008	24	Ж	Н.д.	ТЦП, артриты, эритематозные высыпания, легочные геморрагии, нефрит	1000 мг дважды	Инфузионная реакция, нефрит, острый менингит, поперечный миелит
Suzuki K., 2008	39	Ж	Н.д.	ТГВ, артриты, алопеция, нефрит	1000 мг дважды	КАФС, смерть
Zheng W.J., 2009	41	Ж	ВА	ТЦП, ТГВ, ТЭЛА	375 мг/м^2/нед, 4 раза	ТЦП разрешилась, но рецидив через 13 мес

Примечание. ТЦП – тромбоцитопения, ТГВ – тромбоз глубоких вен голеней, ТПВГ – тромбоз поверхностных вен голеней, НМК – нарушение мозгового кровообращения, АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, ИМ – инфаркт миокарда, СЛ – сетчатое ливедо, а-β2-ГП 1 – антитела к β2-гликопротеину 1, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, МПА – микроскопический полиангит, а-ПТ – антитела к протромбину, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ЦФ – циклофосфан, CHOP – схема лечения лимфомы, включающая циклофосфан, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизолон, Н.д. – нет данных, но имелось указание на наличие диагноза АФС.

да была выявлена выраженная аутоиммунная гемолитическая анемия (63,0 г/л), которая не поддавалась терапии высокими дозами ГК и иммуносупрессантами (такролимус). Пациентке вводился еженедельно в течение 4 нед РТМ 375 мг/м^2. Ответом на терапию было повышение гемоглобина после 1-й инфузии до 9,0, а затем и до 132,0 г/л, реакция Кумбса стала негативной, это позволило начать снижать дозу преднизолона с 90 мг/сут, и через 10 мес она составляла 5 мг (для профилактики реакции отторжения аллотрансплантата). В последующем было продемонстрировано несколько случаев успешного применения РТМ у пациентов с синдромом Эванса, ассоциированного с АФС [21–23]. A. Rü ckert и соавт. [23] описали пациентку, у которой наблюдали сочетание тромбоза мозговых сосудов, выраженной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии (синдром Эванса) с желудочно-кишечным кровотечением. После безуспешной

терапии высокими дозами ГК и ВВИГ было начато введение РТМ 375 мг/м^2 еженедельно (всего 8 инфузий), после второй инфузии к лечению был добавлен ЦФ (3 инфузии по 1 г), через 4 мес от начала терапии отмечалась стабилизация состояния, которая сохранялась последующие 10 мес наблюдения. Одна из 6 пациентов, получивших РТМ, описанных W.J. Zheng и соавт. [24], имела АФС: тромбоцитопению, венозный тромбоэмболизм (тромбоз глубоких вен голеней + тромбоэмболия легочной артерии), была позитивна по ВА. Предшествующая терапия, включавшая ГК, ЦФ, циклоспорин А, винкристин, ВВИГ, спленэктомия оказались неэффективными, отмечались нежелательные явления на фоне терапии названными препаратами: стероидный диабет и рецидивирующая инфекция легких. После терапии РТМ отмечалось повышение числа тромбоцитов в крови без каких-либо нежелательных явлений, но через 13 мес отмечался рецидив тромбоцитопении.

C.L. Erre и соавт. [25] наблюдали мужчину, у которого в 37 лет были тромбоз общей подвздошной вены, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которые ассоциировались с высокими уровнями аКЛ и ВА-позитивностью. Несмотря на антикоагулянтную терапию, трижды был рецидив тромбоза и ТЭЛА, из-за чего был имплантирован кава-фильтр. В 45 лет при обследовании из-за выраженных болей в животе и груди выявлены генерализованная лимфоаденопатия, спленомегалия, на ангиографии – тромбоз селезеночной вены. Была диагностирована В-клеточная неходжкинская лимфома. Выраженные головные боли послужили показанием к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, где был выявлен тромбоз поперечного синуса. Больному наряду с традиционной терапией (ЦФ, доксорубицин, винкристин и преднизолон) было начато введение РТМ. После 4-й инфузии выявлен тромбоз (полная окклюзия) бедренной вены и частичный – левой подвздошной вены. Резкое снижение уровней аФЛ было отмечено после 6-й инфузии за период наблюдения, не регистрировались эпизоды тромбоза. Введение РТМ позволило достичь частичной ремиссии в отношении лимфомы. Через год наблюдался рецидив лимфомы в легких и пациент скончался от острой респираторной недостаточности вследствие выраженного вовлечения легких в патологический процесс.

К 2010 г. приведены описания 21 случая терапии РТМ больных с повышенными уровнями аФЛ [15], у которых кроме тромбозов выявлялись различные другие клинические проявления, обсуждаемые в рамках аФЛ-ассоциированных проявлений (см. табл. 8.2). Случаи, продемонстрированные K. Suzuki и соавт. [24] и W.J. Zheng и соавт. [26], с нежелательными явлениями после терапии РТМ у пациенток с аФЛ также приведены в табл. 8.2. Приведенные случаи демонстрируют разнообразие клинических проявлений АФС. Венозные тромбозы регистрировались у 18 пациентов, артериальные (или преходящие нарушения мозгового кровообращения) – у 10. Тромбоцитопения была отмечена в 13 случаях, и в 6 из них она сочеталась с аутоиммунной гемолитической анемией. Развитие КАФС явилось основанием для терапии РТМ в 6 случаях. Примечательно, что АФС в 20 случаях был вторичным на фоне системной красной волчанки (СКВ), в оставшихся 4 случаях он верифицировался как первичный АФС, в то же время у троих из них имелись другие заболевания: у одного – микроскопический полиангиит и у двух – неходжкинская лимфома. Был ли АФС действительно первичным или в одном случае отмечалось сочетание АФС с васкулитом, а в двух – неходжкинская лимфома индуцировала развитие АФС, судить довольно трудно. Практически во всех случаях инфузии РТМ предшествовала терапия другими цитотоксичными препаратами, что свидетельствует о резистентности этих больных к проводимой терапии и тяжести их состояния. Двое пациентов получали РТМ как часть традиционной химиотера-

пии (CHOP – стандартная терапия лечения лимфомы, включающая ЦФ, доксорубицин, винкристин, ПЗ), и двум вводился ЦФ из-за активности СКВ. Все больные получали антикоагулянтную терапию и ГК. При АФС терапия ГК не входит в стандарты лечения ни тромбоза, ни акушерской патологии, показанием для их назначения была активность СКВ или КАФС. Во всех случаях было отмечено применение ГК внутривенно в виде пульс-терапии с последующим приемом внутрь. Применение плазмафереза, ВВИГ во многих случаях оказалось неэффективным [22, 25, 26]. Улучшение состояния (нормализация показателей крови, отсутствие рецидива тромбоза) зафиксировано в 19 случаях. Трое пациентов умерли, у двух из них был КАФС и один умер через год из-за рецидива неходжкинской лимфомы. У двух оставшихся, кто вначале ответил на терапию РТМ, были рецидивы: тромбоз глубоких вен ног у одного и тромбоцитопения – у другого.

Представляет интерес влияние РТМ на уровни аФЛ. Уровни аКЛ были повышенными в 18 случаях, наличие ВА отмечалось в 15, анти-β2-ГП 1 – в 5 и антител к протромбину – в 1. Снижение уровней аФЛ отмечено в 12 случаях, в 10 из них – до нормального уровня. При этом отмечена корреляция между снижением уровня аКЛ и увеличением числа тромбоцитов в периферической крови. Y. Ioannou и соавт. [27] также отметили снижение уровня IgG-аКЛ среди больных СКВ (n=32), которые получали 1000 мг РТМ один раз в 2 нед (2 инфузии), 250 мг метилпреднизолона за день до введения РТМ, ЦФ. У 7 из этих пациентов уровни IgG-аКЛ были среднепозитивными в двух измерениях с промежутком 12 нед до лечения РТМ. У 6 из 7 отмечалось снижение IgG-аКЛ до нулевых значений, и у одного – с 25 до 15 GPL.

Нами прослежены двое больных (мужчина 51 года и женщина 27 лет) с АФС, которым из-за тяжести состояния и неэффективности предшествующей терапии вводился РТМ.

Первый пациент (схема 8.2, а, б) в 36 лет перенес тромбоз илеофеморальных вен обеих ног, который периодически рецидивировал. В 44 года перенес инфаркт миокарда. В 46 лет – кровоточивость десен, геморрагические высыпания на коже, выявлена тромбоцитопения (до единичных тромбоцитов) в поле зрения, аутоиммунная Кумбс-позитивная анемия. На фоне терапии мегадозами ГК уровень тромбоцитов повысился, но при снижении дозы ГК он вновь снижался, сохранялась Кумбс-позитивная аутоиммунная анемия. Был выставлен диагноз аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры. Была проведена спленэктомия. В 48 лет – рецидив тромбоцитопении (вновь до единичных тромбоцитов в поле зрения), возобновлен прием ГК. В 49 лет перенес ишемический инсульт в левой гемисфере. Впервые исследованы аФЛ, выявлены высокие уровни IgG-аКЛ и IgG-анти-β2-ГП 1, позитивность по ВА, антитела к тромбоцитам, что позволило верифицировать АФС. Больной получил 4 инфузии РТМ: 2 инфузии по 1000 мг с интервалом в 14 дней и 2 оставшиеся по 500 мг – через 4 мес. На фоне высоких доз ГК развился стероидный диабет, после первых двух инфузий РТМ число тромбоцитов с единичных в поле зрения повысилось до $80{,}0 \cdot 10^9$/л, прошел геморрагический синдром, однако через 4 мес число тромбоцитов снизилось до $20{,}0 \cdot 10^9$/л, больной перенес повторный инсульт в левой гемисфере. В настоящее время сохраняется тромбоцитопения в пределах от единичных в поле зрения до $30{,}0 \cdot 10^9$/л, высокие уровни аФЛ, аутоиммунная Кумбс-позитивная анемия. Вторая больная (схема 8.3) наблюдалась с эпизодом тромбоза глубоких вен голеней с 17 лет, в 23 года – два случая потери беременности на сроке 18 и 8 нед гестации, тогда же была выявлена ложноположительная реакция Вассермана. В 24 года, после второго случая потери беременности, – повышение артериального давления, протеинурия

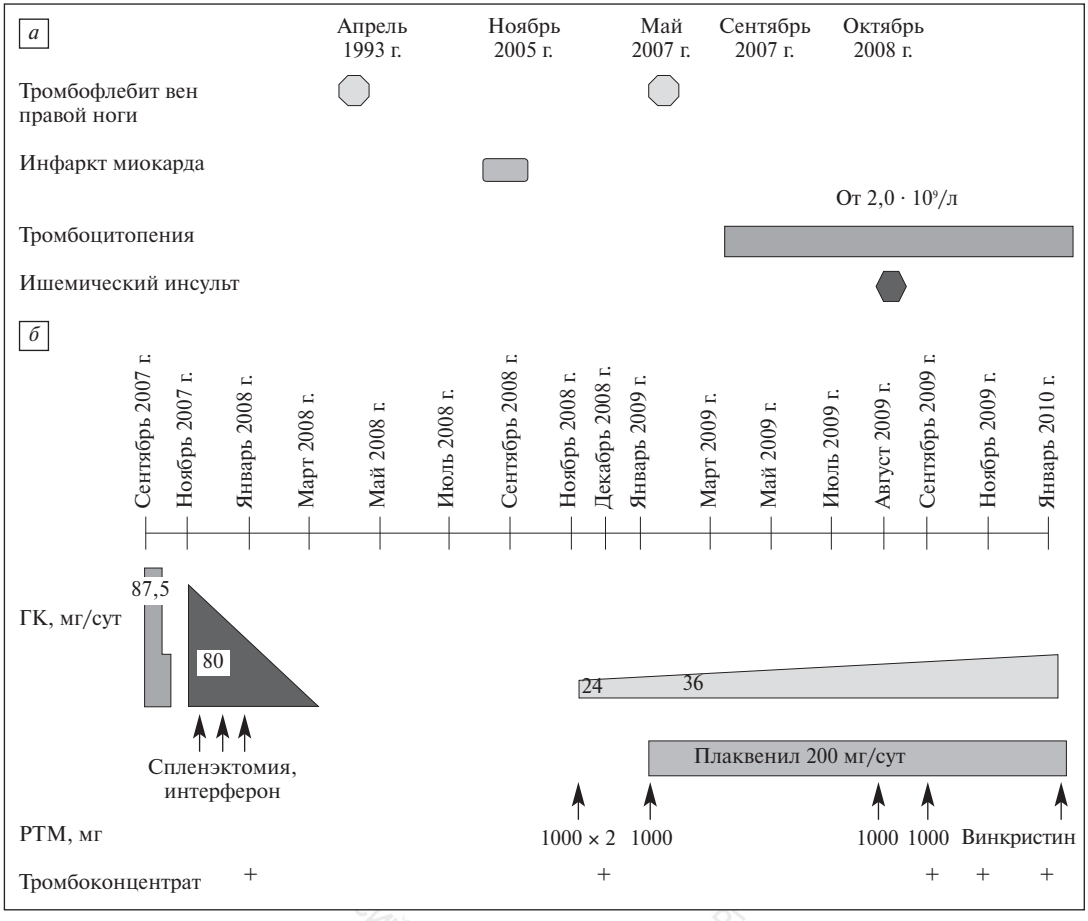

Схема 8.2. *История заболевания (а) и терапия (б) больного Р., 51 года*

до 1 г/сут, эритроцитурия, артриты, полисерозит, иммунологические нарушения (аДНК, АНФ) выставлен диагноз СКВ. Были выявлены высокие уровни аФЛ, что позволило подтвердить диагноз АФС. Самостоятельно через год отменила прием всех препаратов. Ухудшение состояния в 27 лет после простудного заболевания, появились отеки ног, лихорадка. У больной развилась анурия, произошел эпилептический припадок; состояние улучшилось на фоне проведения плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном. Диурез вследствие приема диуретиков стал положительным, но сохранялось повышение креатинина (до 440 ммоль/л), протеинурия – до 4 г/сут. В последующем развивается КАФС: ТЭЛА, острый дистресс-синдром взрослых, нарушение мозгового кровообращения, тромбоз сосудов сетчатки, тромбоцитопения до 30,0 · 10⁹/л, аутоиммунная гемолитическая анемия. Было проведено две инфузии РТМ по 500 мг с промежутком 2 мес, на фоне высоких доз ГК (1 мг/кг перорально + пульс-терапия метилпреднизолоном по 250–500 мг, дважды вводился ЦФ по 400 мг внутривенно, дальнейшее введение приостановлено из-за присоединения пневмонии). Стабилизация состояния (снижение протеинурии до 0,3 г/сут, повышение тромбоцитов до 180 · 10⁹/л, Hb до 90,0 г/л) отмечалась через месяц от последнего введения РТМ, на фоне терапии высокими дозами ГК, плазмозамещения. К сожалению, больная скончалась через 2

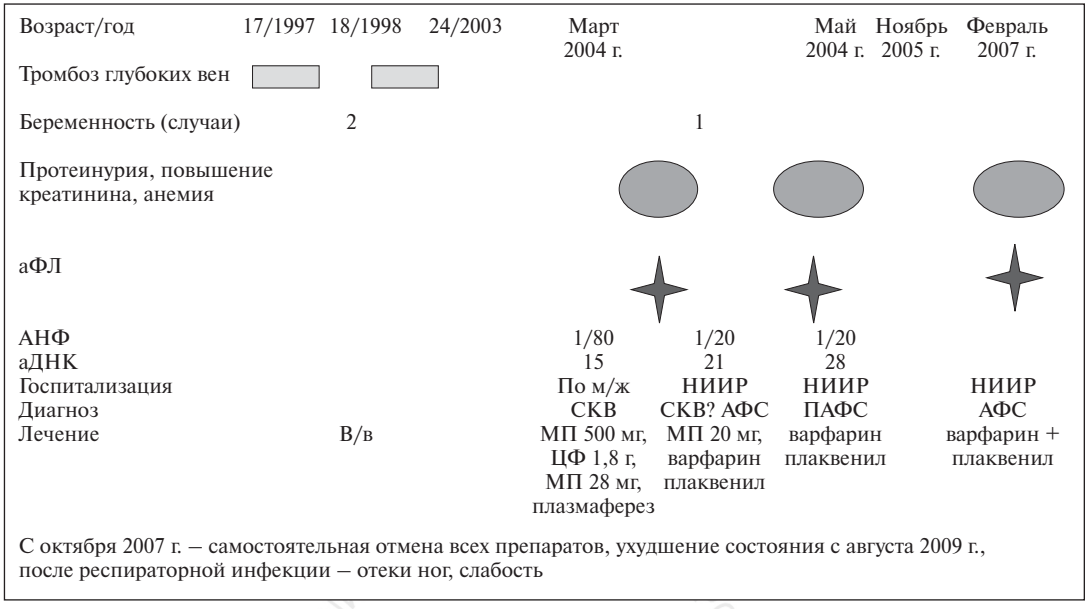

Схема 8.3. *История болезни пациентки Ч., 27 лет*

мес после второй инфузии из-за острой легочно-сердечной недостаточности, легочного кровотечения на фоне рецидивирующего геморрагического волчаночного альвеолита, ДВС-синдрома: тромбогеморрагической стадии.

K. Suzuki и соавт. отметили эпизоды острых тромбозов у двух больных, получавших РТМ, и у одной из них – поперечный миелит (см. табл. 8.2). У больной с развившимся поперечным миелитом была зарегистрирована постинфузионная реакция в виде сыпи и одышки, резкое повышение уровня антихимерных антител отмечалось через 3 нед после второй инфузии. У второй больной, имевшей в анамнезе рецидивирующие тромбозы проксимальных глубоких вен ног, развитие тромбоза легочной артерии и КАФС через 7 мес после второй инфузии РТМ вряд ли связано с препаратом. У нее, так же как и у первой пациентки, в крови после первой инфузии РТМ выявлялись антихимерные антитела.

Литературные данные и наш собственный небольшой опыт свидетельствуют о возможности успешного применения РТМ при тяжелых случаях АФС, резистентных к предшествующей терапии, и при КАФС. В то же время интерпретация этих случаев требует осторожности. Клинические проявления, приведенные в описаниях, слишком гетерогенны, малочисленны, так же как разнообразна предшествовавшая терапия. Продолжается II фаза пилотного описательного исследования применения РТМ у больных АФС (RITAPS). Эффективность и безопасность РТМ оцениваются у 20 больных с резистентными к антикоагулянтам проявлениями аФЛ. Критериями включения (кроме постоянной аФЛ-позитивности) в RITAPS были: постоянная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, патология клапанов сердца, хронические кожные язвы, аФЛ-ассоциированная нефропатия и/или когнитивные нарушения (подтвержденные нейропсихическими методами визуализации) [28].

Таким образом, имеющийся опыт свидетельствует о необходимости продолжения клинических исследований эффективности применения РТМ у больных АФС и оценки исходов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;379 с.
2. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost Feb 2006;4(2):295–306 .
3. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Клинико-иммунологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Вестн РАМН 2003;7:31–4.
4. Mehdi A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. Eur J Clin Invest 2010; doi:10,1111/j.1365-2362.2010.02281.
5. Wahl D.G., Guillemin F., De Maistre E. et al. Meta-analysis of the risk venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. Lupus 1998;7:15–22.
6. Pierangeli S.S., Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? Lupus 2010;19: 475–85.
7. Pierangeli S.S., Vega-Ostertag M.E., Gonzales E.B. New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome. Expert Rev Mol Med 2007;9:1–15.
8. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. Semin Thromb Hemost 2008;34:236–50.
9. Erkan D., Lockshin M.D. How much warfarin is enough in APS related thrombosis? Thromb Res 2004;114:435–42.
10. Foncesa A.G., D'Cruz D.P. Controversies in the antiphospholipid syndrome: can we ever stop warfarin? J Autoim Dis 2008;5:6.
11. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В., Патрушев Н.Л., Патрушев Л.И. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома. Тер арх 2007;5:47–54.
12. Espinosa G., Cervera R. Clinical management of antiphospholipid-related thrombosis. Open Autoimmun J 2010;2:67–75.
13. Adamson R., SangleS., Kaul A. et al. Clinical improvement in antiphospholipid syndrome after rituximab therapy. J Clin Rheumatol 2008;14:359–60.
14. Erre G.L., Pardini S., Faedda R., Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. Lupus 2008;17:50–5.
15. Kumar D., Roubey R.A.S. Use of Rituximab in the antiphospholipid syndrome. Cur Rheumatol Rep 2010;10:40–4.
16. Соловьев С.К., Торгашина А.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Эффективность терапии ритуксимабом у больных СКВ. Собственные результаты. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):52–9.
17. Commard-Mennesson E., Ruivard M., Koenig M. et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus 26 cases. Lupus 2006;15:223–31.
18. Fukushima T., Dong L., Sawaki T. et al. Succeful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenia with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 2008;17:210–4.
19. Rubenstein E., Arkfeld D.G., Metyas S. et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 2006;33:355–7.
20. Erdozain J.G., Ruiz-Irastorsa G., Egurbide M.V., Aguire C. Sustained responsesto rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. Haemotologica 2004;89:ECR34.
21. Tomieto P., Gremese E., Tolusso B. et al. B cell depletion may lead to normalization of antiplatelt, antierythrocyte and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Thromb Hemost 2004;92:1150–3.
22. Asherson R.A., Espinosa G., Menahem S. et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. Semin. Arthr Rheum 2008;37:366–72.
23. Rü ckert A., Glimm H., Lü bbert M., Grü llich C. Succeful treatment of life-threating Evans syndrome due to antiphospholipid antibody syndrome by rituximab-based regimen: a case with long term follow-up. Lupus 2008;17:757–60.
24. Zheng W.J., Zhang X., Wang Q. et al. Refractory severe connective tissue disease thrombocytopenia: is rituximab treatment effective and safe? Ann Rheum Dis 2009;68:1077–8.
25. Erre G.L., Pardini S., Faedda R., Passui G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. Lupus 2008;17:50–5.
26. Suzuki K., Nagasawa H., Kameda H. et al. Severe acute thrombotic exacerebration in two cases with antiphospholipid syndrome after retreament with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2009;23:1–2.
27. Ioannou Y., Lambriandies A., Cambridge G. et al. B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythematosus results in a significant drop in anticardiolipin antibody titres. Ann Rheum Dis 2008;67:425–6.
28. Clinical Trials. Gov: A pilot study of rituximab for the anticoagulation resistant manifestations of antiphospholipid syndrome (RITAPS). Available at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537290. Accessed on December 4, 2009.

РЕВ ОБЩЕРОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ

Глава 9 Клинические аспекты применения ритуксимаба при системной склеродермии

Л.П. Ананьева, Т.А. Невская, Н.Г. Гусева

Системная склеродермия (согласно МКБ-10 – прогрессирующий системный склероз, код М34.0) – системное заболевание, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются пролиферирующая/облитерирующая генерализованная васкулопатия и прогрессирующий фиброз внутренних органов. Полагают, что на фоне тканевого и микрососудистого повреждения, вызванного неизвестным фактором, происходит активация эндотелия, на фоне которой инициируются воспалительные и фибропластические реакции [1]. В результате патологической активации фибробластов происходят избыточное отложение компонентов внеклеточного матрикса в коже и внутренних органах и облитерация сосудов (схема 9.1). На конечных стадиях развивается гипоксия, серьезная дисфункция или недостаточность поврежденных органов. Механизмы развития повреждающих реакций при системной склеродермии (ССД) остаются недостаточно изученными, поэтому эффективная терапия мало разработана и заболевание имеет плохой прогноз. Общая выживаемость от момента установления диагноза ССД значительно снижена в сравнении с популяцией, сравнимой по полу и возрасту. Вероятность 5-летнего выживания составляет 78%, 10-летнего – 55% и 20-летнего – 27% [2]. Интенсивное изучение этиопатогенеза ССД на современном этапе, аналогично другим ревматическим заболеваниям, привело к формированию нового перспективного направления в лечении, названного целевым («таргетным»). Широко изучается целый ряд молекулярных «мишеней» (факторов роста, клеточных рецепторов, профиброзных цитокинов), воздействие на которые может оказать лечебный эффект в отношении как болезни в целом, так и отдельных органных проявлений (таких как сосудистые нарушения, интерстициальное поражение легких – ИПЛ – и др.). Это направление уже ознаменовалось успехом в лечении сосудистых осложнений ССД. Убедительно показано, что высокоспецифичное воздействие антагонистов (например, бозентана) на эндотелиновые рецепторы оказалось эффективным при таких тяжелых сосудистых осложнениях ССД, как легочная гипертензия и дигитальные язвы. В настоящее время имеется большой список препаратов, уже доказавших эффективность при других ревматических заболеваниях или недавно разработанных специально для лечения ССД и проходящих клинические испытания при этом заболевании (табл. 9.1).

Настоящий обзор литературы посвящен клиническому опыту использования при ССД ритуксимаба (РТМ), который представляет собой моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-клеток – CD20. Введение РТМ приводит к деплеции В-клеток на разных стадиях дифференцировки, начиная от пре-В-клеток в костном мозге до зрелых В-клеток в периферической крови и тканях [4]. Характеристика РТМ, механизмы его действия и перспективы в лечении системных аутоиммунных болезней детально представлены в литературе [5]. При ССД РТМ стал применяться относительно недавно, после того как в ряде фундаментальных исследований были получены доказательства важной роли В-клеток в патогенезе ССД [6, 7]. В частности, доказано участие В-клеток в форми-

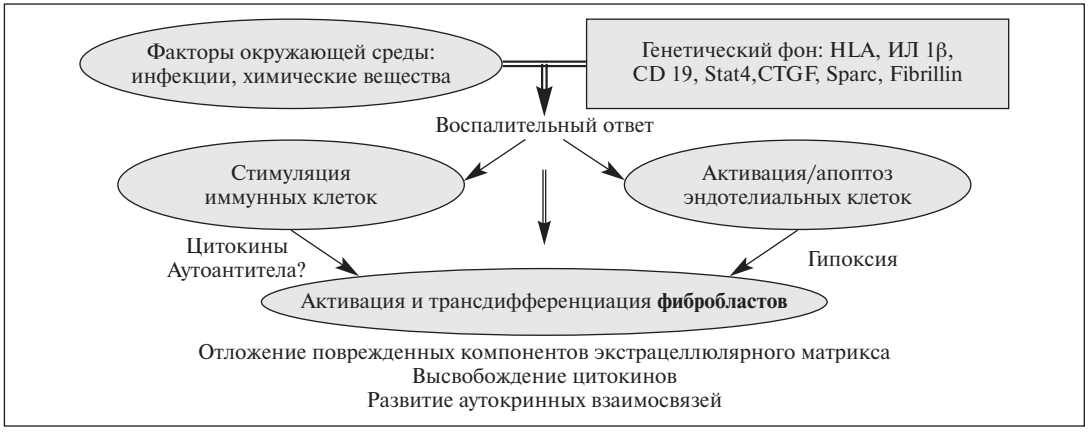

Схема 9.1. *Патогенетическая модель прогрессирующего системного склероза (в модификации, по: [1])*

ровании иммуновоспалительных инфильтратов кожи и внутренних органов, отмечено сходство с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», патогенетической разновидностью которой считают ССД сторонники теории микрохимеризма [8, 9].

Таблица **9.1**

Препараты потенциального терапевтического эффекта при системной склеродермии (в модификации, по [3])

Генно-инженерные биологические препараты
Инфликсимаб
Ритуксимаб
Абатацепт
Белимумаб
Тоцилизумаб
Антагонисты эндотелиновых рецепторов
Бозентан
Сикстазентан
Амбризентан
Ингибиторы тирозин киназы
Иматиниб
Нилотиниб
Дазатиниб
Ингибиторы трансформирующего фактора роста фибробластов (ТФР β)
Моноклональные анти-ТФР β-антитела (CAT-192)
Пептидные рецепторы человеческого ТФР β 3-го типа
Розиглитазон
Пиоглитазон
Статины
Другие антифиброзные агенты
Релаксин
Траниласт
Фазудил
Ингибиторы фактора роста тромбоцитов (PDGF)
Ингибиторы фактора роста соединительной ткани (CCN2)
Ингибиторы гистон диацетилазы

Экспериментальные доказательства, полученные на моделях ССД («толстокожие» мыши TSK1, блеомициновый фиброз мышей), также свидетельствуют о роли В-клеток в развитии фиброза [10, 11]. К возможным механизмам участия В-клеток в патогенезе ССД относят продукцию тканеспецифических аутоантител, презентацию аутоантигенов, продукцию фиброгенных цитокинов (интерлейкина – ИЛ – 6 и др.), а также активацию Т-лимфоцитов через ко-стимуляторные поверхностные молекулы в процессе В-клеточной презентации аутоантигенов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов.

В целом нарушения В-клеточного звена иммунитета при ССД характеризуются как хроническая поликлональная В-лимфоцитарная активация, которая сопровождается нарушением количественного и качественного состава В-клеток [7]. На гиперактивацию В-лимфоцитов при ССД косвенно указывают гипергаммаглобулинемия и наличие разнообразных циркулирующих аутоантител, а также повышение уровней В-клеточных активационных маркеров в крови и тканях (CD19, BAFLR).

Важные теоретические свидетельства роли В-клеток при ССД были детально изложены в обзорах литературы [12, 13]. В обзоре Т.А. Невской и соавт. детально освещена гипотеза, объясняющая причины хронической В-лимфоцитарной активации при ССД, следствием которой являются потеря толерантности к собственным антигенам, презентация аутоантигенов Т-лимфоцитам с их последующей клональной экспансией и продукцией аутоантител [13]. Вкратце основные положения этой гипотезы связаны с оценкой В-клеточного ответа на чужеродные и собственные антигены, которые контролируются сигналами, передаваемыми через поверхностные клеточные молекулы. Среди положительных регуляторов, усиливающих В-клеточный ответ, центральным является поверхностный рецептор CD19 (схема 9.2). У некоторых больных ССД экспрессия CD19 увеличена в 20 раз на периферических В-клетках в результате генетических особенностей, связанных с полиморфизмом гена CD19 (наличие аллеля -4999Т в промоторном регионе) [14]. По-видимому, гиперэкспрессия CD19 при ССД нарушает периферическую толерантность В-клеток к собственным аутоантигенам. Это подтверждают и результаты исследования на модели трансгенных мышей, у которых повышенная экспрессия CD19 сопровождается потерей толерантности к собственным антигенам и спонтанной продукцией аутоантител. В эксперименте В-лимфоциты TSK1-мышей имеют активированный CD19 внутриклеточный сигнальный путь, а его блокада приводит к элиминации аутоантител, уменьшению фиброза кожи и параллельному снижению продукции цитокинов (ИЛ 6) В-лимфоцитами [15]. Эти эксперименты показали, что хроническая активация В-клеток, являющаяся результатом генетически обусловленной

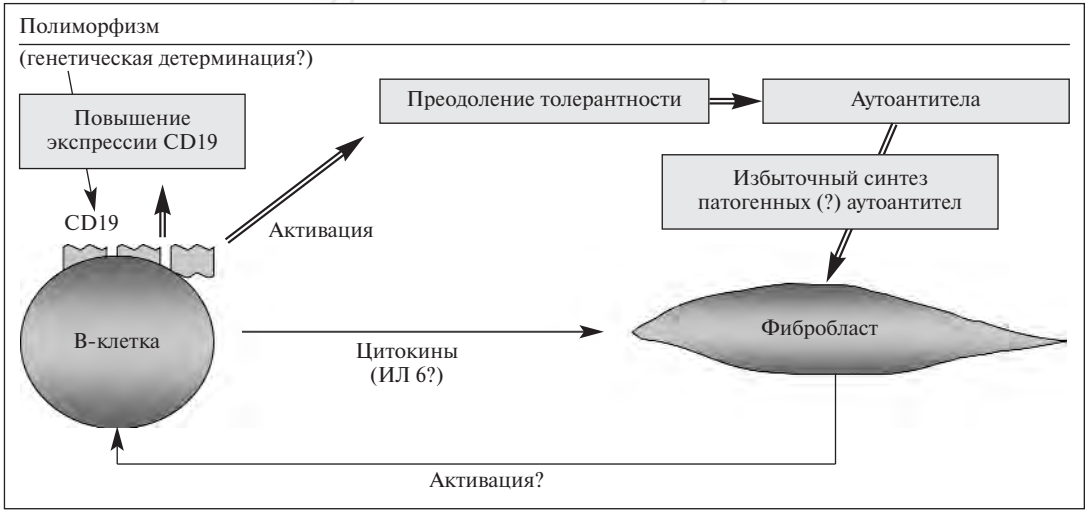

Схема 9.2. *В-клеточный иммунитет и развитие системного фиброза. Генетически обусловленный дефицит CD19 или деплеция В-клеток с использованием моноклональных анти-CD20 антител приводили к значительному уменьшению фиброза на экспериментальной модели ССД (в модификации, по: [6])*

гиперэкспрессии CD19, непосредственно взаимосвязана с развитием фиброза через продукцию аутоантител и фиброгенных цитокинов. У больных ССД хроническая активация В-клеток при ССД, возможно, через аналогичные механизмы (продукция аутоантител и фиброгенных цитокинов) приводит к инициации фиброзирующих процессов, а полиморфизм гена CD19 может рассматриваться как один из факторов предрасположенности к заболеванию [7]. Таким образом, хронически активированные В-клетки могут играть важную роль в инициальных механизмах фиброзообразования при ССД, и терапевтические стратегии, направленные на деплецию В-лимфоцитов, могут оказаться эффективными [16].

Первые клинические доказательства потенциальных возможностей РТМ при хронических фиброзирующих процессах у человека были получены при лечении рефрактерной к терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая является поздним осложнением гетерологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Хроническая РТПХ имеет некоторые сходные черты с ССД, в частности, склеродермоподобное поражение кожи и развитие аутоиммунных феноменов [17, 18]. Среди последних агонистические аутоантитела к рецептору фактора роста из тромбоцитов (patelet derived grough factor receptor, PDGFR) были обнаружены только при ССД и РТПХ, подчеркивая общность некоторых патогенетических механизмов двух разных болезней [19]. Клиническое и гистологическое уменьшение плотности кожи было отмечено у 5 из 6 больных с рефрактерной РТПХ, пролеченных РТМ, в работе M.R. Canninga-van Dijk и соавт. [20]. В более крупном исследовании, включившем 38 больных с РТПХ, лечение РТМ привело к уменьшению кожных проявлений у 17 из 20 больных со склеродермоподобными изменениями кожи [21]. Результаты этих, а также ряда других недавно появившихся исследований предполагают прямое и/или опосредованное участие В-клеток в патогенезе этих клинически различных состояний [22, 23].

Таблица **9.2**

Применение РТМ при ССД

Автор, год	Число больных	Длительность наблюдения, мес	Число курсов	Дизайн исследования
Adams A.B. et al. [32]**	6	3–12	2	Открытое НК*
Fraticelli P. et al. [35]**	10	12	1–2	Открытое НК
Smith V.P. et al. [24]	8	6	1	Открытое НК
McGonagle D. et al. [30]	1	24	2	Описание случая
Lombardi S. et al. [34]**	6	32	2	Открытое НК
Fabri M. et al. [46]**	1	6	1	Описание случая
Lafyatis R. et al. [25]	15	6	1	Открытое НК
Nevskaya T. et al. [36]**	2	6	1	Описание случая
Daoussis D. et al. [29]	8	2	2	Открытое РК***
Daoussis D. et al. [12]	1	24	4	Описание случая
Bosello S. et al. [31]	9	6	1	Открытое НК
Yoo W.H. [33]	1	–	1	Описание случая
Всего	68			

Примечание. *НК – неконтролируемое; ** – публикация в виде тезисов; ***РК – рандомизированное контролируемое.

Теоретические предпосылки и клинические признаки уменьшения склеродермоподобных изменений при реакции РТПХ послужили обоснованием для применения РТМ при ССД. По данным литературы, общее количество больных ССД, получивших лечение РТМ, приближается к 70 (табл. 9.2). Описания отдельных случаев и резуль-

таты небольших клинических испытаний, включая одно рандомизированное контролируемое, позволяют оценить первый клинический опыт и получить представление об эффективности и безопасности РТМ при ССД.

Три недавно проведенных клинических испытания относятся к небольшим открытым неконтролируемым исследованиям пилотного характера, основная цель которых – определить эффективность и безопасность использования РТМ при самом тяжелом и прогностически неблагоприятном варианте ССД – диффузной форме, отличающейся, как правило, быстропрогрессирующим течением.

В одном из первых испытаний, результаты которого опубликованы в 2008 г., авторы представили клинические и гистологические доказательства уменьшения фиброза кожи под влиянием лечения, включившего РТМ дополнительно к проводимой ранее терапии глюкокортикоидами и метотрексатом [24]. В исследование были включены 8 больных с небольшой давностью заболевания (от 9 до 34 мес) и без тяжелого поражения легких. После проведения одного курса РТМ (по 1000 мг 2 раза с интервалом в 2 нед с премедикацией метипредом в дозе 100 мг внутривенно) уже через 3 мес уменьшились среднее количество гиалинизированного коллагена в пораженной коже и выраженность позитивности по миофибробластам по сравнению с биоптатами, взятыми до введения РТМ. Наряду с глубокой деплецией В-клеток в циркуляции, В-клетки исчезли и из дермы – в тех случаях, когда они обнаруживались до лечения (у 4 из 8 больных). При клинической оценке через 6 мес после введения РТМ уплотнение кожи значительно уменьшилось. Плотность кожи уменьшилась на 43% при оценке с помощью модифицированного кожного счета Роднана (мКСР), различия в кожном счете до и после введения РТМ были статистически достоверны (24,8±3,4 и 14,3±3,5 балла; $p<0,001$). Снижение кожного счета (плотности кожи) было быстрее и более выражено, чем можно было бы ожидать при спонтанном регрессе за этот период – если сравнивать течение кожного синдрома с больными, которые не получают лечения и у которых иногда развивается спонтанное улучшение. Общее состояние оставалось стабильным. Серьезных побочных эффектов лечения у больных не было. Авторы заключают, что предположение о возможном подавляющем действии РТМ на ведущий синдром при ССД – кожный фиброз – получило первые объективные доказательства.

В самом большом испытании, включившем 15 больных, эта гипотеза не только получила дальнейшее подтверждение и развитие, но и поставила новые вопросы [25]. Критерии включения были аналогичными, давность болезни не превышала 18 мес, больные получили один курс лечения РТМ по стандартной схеме, использованной V.P. Smith и соавт. [24]. Следует подчеркнуть, что в методическом плане это исследование было наиболее «жестким», так как лечение основного заболевания было ограничено только преднизолоном в дозе не более 10 мг/сут и премедикация перед введением РТМ не проводилась. Эффективность оценена через 6 и 12 мес. Для оценки эффективности авторы использовали не только кожный счет (мКСР), но и инструментальный метод оценки плотности кожи – дурометрию [26]. С помощью специального дурометра в 9 унифицированных точках двумя независимыми исследователями измерялась плотность кожи в стандартных дурометрических единицах, затем подсчитывался общий средний балл. Для гистологического контроля впервые в клиническом испытании был применен недавно предложенный для оценки кожного фиброза при ССД счет миофибробластов, который отражает степень дермальной инфильтрации миофибробластами [27]. Одновременно подсчитывалось абсолютное количество В-клеток в биоптатах. До начала испытания авторы сравнили количество В-клеток в биоптате у больных ССД и здоровых лиц. Оказалось, что у здоровых людей В-клетки в коже выявлялись в мини-

мальных количествах или не выявлялись совсем (p<0,0005). В дерме больных В-клеток оказалось значительно больше, и у всех они имели характерную приваскулярную локализацию. Практически полная деплеция В-клеток в циркуляции наблюдалась почти у всех больных (n=14) к 3-му месяцу после введения РТМ, с постепенным восстановлением уровня между 6-м и 12-м месяцами. Испытание R. Lafyatis и соавт. – единственное, в котором не было зафиксировано клинического эффекта на кожный синдром. Ни клинически (по кожному счету), ни дурометрически достоверных сдвигов в плотности кожи через 6 мес не было выявлено. Интересно, что авторами отмечена хорошая корреляция кожного счета и среднего счета миофибробластов в биоптатах как до лечения, так и через 6 мес после него (n=28; R2=0,54, p=0,00001). На этом основании авторы полагают, что методика счета миофибробластов может быть использована для дополнительной оценки эффективности в клинических испытаниях при ССД. Строгая корреляция имелась и между дурометрическим счетом и кожным счетом, как исходно (R2=0,81), так и через 6 мес (R2=0,97), подтверждая возможность использования инструментального метода оценки плотности кожи в клинических испытаниях. В отличие от клинических данных, авторы отметили гистологические признаки уменьшения фиброза кожи через 6 мес по среднему счету миофибробластов, который уменьшился с 49,5 до 36,6 (p<0,05). Одновременно у большинства больных произошла существенная или полная деплеция дермальных В-клеток через 6 мес после назначения РТМ (рис. 9.1, с. 334). Гистологически выявленное уменьшение фиброза кожи совпало с данными V.P. Smith и соавт. [24], которые первыми отметили уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами.

За период наблюдения не было отмечено отрицательной динамики со стороны поражения кожи и функций внутренних органов, не развились новые симптомы ССД, т. е. заболевание оставалось стабильным и не прогрессировало (табл. 9.3).

Терапия РТМ хорошо переносилась, серьезных побочных эффектов не было, отмечено несколько легких случаев инфузионных реакций и два случая быстро купированных инфекционных осложнений. Авторы исследования заключают, что РТМ истощал периферические циркулирующие и дермальные В-клетки, но очевидный подавляющий эффект на поражение кожи отсутствовал. Учитывая, что гистологические проявления фиброза кожи через 6 мес после лечения уменьшились, авторы не исключают, что снижение тканевой инфильтрации В-клетками – важная составляющая действия РТМ, поэтому можно ожидать, что РТМ может быть эффективным, если в тканях-мишенях образуются выраженные В-клеточные инфльтраты, как при легочном фиброзе при ССД. Авторы цитируют свое собственное исследование, выполненное в 2007 г., в котором изуча-

Таблица **9.3**

Динамика основных показателей на фоне лечения РТМ [25]

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Кожный счет	20,6±4,4	20,2±5,5
ФЖЕЛ*, %	89,2 ±10,8	77,8±7,5
ДСЛ**, %	79,7±8,3	78,8±7,5
СОЭ, мм/ч	27,8±11,7	20,5±7,8
Число В-клеток в биоптате	10,4±4,6	3,4±4,8
Счет миофибробластов	49,5±16,6	36,6±16,6

Примечание. *ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких в процентах от должной величины; **ДСЛ – диффузионная способность легких в процентах от должной величины.

лись биоптаты легочной ткани от 11 больных ССД с помощью окраски на CD20 [28]. Гистологически изменения в легких были идентифицированы как неспецифическая интерстициальная пневмония у 4 и обычная интерстициальная пневмония у 7 пациентов. В-клеточная инфильтрация была отличительной чертой большинства образцов, при этом В-клетки были видны в диффузных инфильтратах, но часто образовывали и плотные лимфоидные агрегаты. Одновременно обнаруживались Т-клетки – диффузно и в лимфоидных агрегатах. Присутствие В-клеток в легких больных ССД предполагает их участие в патогенезе ИПЛ и может быть дополнительным основанием для применения РТМ. Значительная вариабельность в выраженности В-клеточной тканевой инфильтрации предполагает, что РТМ может быть эффективен не у всех больных. Возможно, В-клетки исчезают из тканей в неактивной фазе болезни. Авторы заключают, что хорошая переносимость препарата и потенциальная эффективность воздействия на В-клеточные инфильтраты не только в коже, но и в других органах обосновывает целесообразность дальнейшего изучения применения РТМ у больных ССД с поражением легких, возможно, в комбинации с циклофосфаном (ЦФ).

Последующий клинический опыт отчасти подтвердил предположения R. Lafyatis и соавт. о положительном влиянии РТМ на ИПЛ у больных ССД. В единственном опубликованном рандомизированном клиническом испытании, проведенном D. Daoussis и соавт. (2010), выраженное поражение легких было критерием включения, в отличие от двух предыдущих испытаний [29]. Более того, одним из критериев включения была позитивность по аутоантителам к топоизомеразе 1 (Scl-70), которая, как известно, ассоциируется с поражением легочного интерстиция при ССД. Испытание включило 14 больных диффузной формой ССД и продолжалось дольше, чем предыдущие, – 1 год, в течение которого 8 больных (на фоне обычной терапии) получили два курса РТМ (4 еженедельных инфузии из расчета 375 мг/м^2 в неделю) – вначале и через 6 мес. Остальные 6 больных получали обычную терапию, назначенную ранее. Четыре больных основной группы и двое больных контрольной получали микофенолата мофетил (ММФ) от 2 до 4 лет, все пациенты принимали преднизолон, но проводимая терапия была неизменной в течение 12 мес до включения в испытание и на протяжении годичного периода наблюдения. В данном исследовании средняя продолжительность болезни была больше, чем в других, и составила 6,9±4,9 года при лечении РТМ и 8,3±5,6 года в сравниваемой группе. Первичными конечными точками были изменения функциональных легочных тестов: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), а также клиническая оценка изменений плотности кожи с помощью мКСР. В результате было показано, что лечение РТМ у больных ССД с ИПЛ привело к улучшению легочных функций и хорошо переносилось. Значительное увеличение ФЖЕЛ по сравнению с исходной было зафиксировано только у больных, получавших РТМ (среднее значение увеличилось с 68±19 до 76±19% от должной величины; p=0,0018). Средний процент улучшения составил 10, в то время как в контрольной группе этот показатель уменьшился на 5% (p=0,002). Аналогично изменилась и ДСЛ (p=0,0017), при этом средний процент улучшения достиг величины, ранее не регистрировавшейся ни в одном из клинических испытаний, – 19, в контрольной группе этот показатель за год ухудшился на 7% (p=0,023). За период наблюдения кожный счет достоверно уменьшился у больных, получавших РТМ, и недостоверно снизился в контрольной группе. Процент улучшения был почти в два раза выше у леченных РТМ (39,25), чем у нелеченых (20,8), однако различия были статистически недостоверными (p=0,06). Таким образом, в контролируемом исследовании достоверных различий в динамике кожного синдрома между группами не было получено.

Гистологические изменения, индуцированные РТМ, были оценены через 24 нед. Как и в предыдущих исследованиях, отложение коллагена в дерме оценивалось с помощью окраски Masson's trichrome. Было обнаружено достоверное снижение отложений коллагена в папиллярной дерме (p=0,03). Гистологическое улучшение было очевидным у 4 больных, оно совпало с клиническим улучшением и элиминацией В-клеток, инфильтрировавших кожу. Среднее число инфильтрирующих В-клеток до лечения было 5,41±3,73 по сравнению с 2,7±1,47 через 24 нед (p=0,11). В контрольной группе значения составили 5,89±2,16 и 5,32±1,36 (p=0,54). На рис. 9.2 (с. 335) сравниваются биоптаты кожи больного контрольной группы и пациента, успешно леченного РТМ. Отчетливо демонстрируется нарастание выраженности фиброза дермы в контроле и уменьшение фиброза папиллярной дермы после лечения РТМ. Переносимость лечения РТМ была хорошей, у одного больного развился короткий эпизод инфекции верхних дыхательных путей. Несмотря на то что в исследование включена небольшая когорта больных, положительное влияние на легочные функции при ИПЛ, ассоциированном с ССД, показано вполне убедительно. Тенденция к клиническому улучшению кожного синдрома подкрепляется снижением выраженности фиброза дермы, выявляемого гистологически, а также отдельными клиническими примерами, в которых отмечен синергизм между клинической и гистологической положительной динамикой кожных изменений.

Хороший эффект РТМ на функциональное состояние легких при ИПЛ при ССД был детально описан в одном из первых сообщений на эту тему [30]. У пациентки 57 лет с типичной картиной болезни превалировало выраженное прогрессирующее ИПЛ (одышка при минимальной физической нагрузке, число дыханий 40 в 1 мин, непродуктивный кашель, дыхательный цианоз, базальная крепитация, на компьютерной томограмме превалировали признаки сотовой деформации легочного рисунка над зонами «матового стекла», ДСЛ составила 62% от должного). Проводимая в течение 6 мес терапия (метипред 10 мг/сут и ЦФ 15 мг/кг внутривенно 1 раз в месяц) была неэффективной. В августе 2004 г. больной было проведено лечение РТМ по 1000 мг 2 раза с интервалом в 2 нед (премедикация – 100 мг метипреда), которое сопровождалось деплецией В-клеток в периферической крови. Положительный эффект проявился уже через 3 нед: улучшилось общее состояние, уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузке. В дальнейшем больная принимала преднизолон 5 мг/сут и циклоспорин 100 мг/сут. Через 1 год наступило ухудшение состояния, ДСЛ снизилась до 34,3%. В конце 2005 г. повторно проведен курс РТМ по прежней схеме с положительным эффектом, в частности, было отмечено увеличение ДСЛ до 48%.

Результаты одного из последних опубликованных клинических испытаний РТМ соответствуют данным других исследователей [31]. В открытом неконтролируемом исследовании 9 больных диффузной ССД с ранней стадией заболевания (средняя давность болезни 2 года) и ранее безуспешно леченных ЦФ не менее 6 мес, получили один курс РТМ (по 1 г через 2 нед) и динамически наблюдались до 36 нед (в среднем 16,7±12,6 нед). Наряду с клиническими параметрами оценивались биоптаты кожи до и через 6 мес после лечения. Дополнительно определяли концентрацию ИЛ 6 и BAFF в динамике. Полученные через 6 мес результаты показали снижение кожного счета на 43% (21–64%), уменьшение индекса активности и тяжести болезни, а также достоверное снижение уровня ИЛ 6. При этом только у трех больных исходно в биоптатах кожи выявлены CD20-позитивные клетки. Эта работа также показала, что РТМ у больных с ранней быстропрогрессирующей ССД приводит к улучшению кожного синдрома и стабилизации органных функций. Это прослежено у 8 из

9 больных. Наименьший эффект был у наиболее длительно болеющего пациента. Уменьшение счета миофибробластов, признаков кожного фиброза и деплеция В-клеток в коже коррелировали с уменьшением счета миофибробластов. При наблюдении в течение 36 мес продолжалось медленное снижение мКСР. У включенных в испытание тяжело больных не отмечено прогрессирования или развития новых органных поражений. В одном случае, при клиническом ухудшении через 18 мес, был проведен повторный курс РТМ. Через год двум больным после быстрого восстановления уровня В-клеток в периферической крови были проведены повторные курсы РТМ – для предупреждения клинически очевидного обострения. Обсуждая свой опыт, авторы отмечают, что у части больных В-клеток в кожных биоптатах не было, но клинический эффект был очевидным. Это означает, что динамика кожного фиброза на фоне В-клеточной деплеции не зависит напрямую от инфильтрации кожи В-клетками, скорее это связано с системными эффектами деплеции, учитывая сложные механизмы участия В-клеток в аутоиммунных реакциях.

Интересный опыт более длительного применения РТМ представлен в работе D. Daoussis и соавт. [12]. Описан больной 40 лет, страдающий диффузной формой ССД с превалирующим поражением легких с 1993 г. Лечение ЦФ было начато через 3 года от начала заболевания, когда обнаружилось снижение легочных функций (ФЖЕЛ 60% и ДСЛ 70%), и проводилось в течение 3 лет. Это лечение сопровождалось стабилизацией состояния и улучшением показателей функциональных легочных тестов, поэтому лечение было закончено. Наступившее через 2 года ухудшение (ФЖЕЛ 39% и ДСЛ 36%) потребовало возобновления лечения ЦФ, на фоне которого снова была достигнута стабилизация, одышка сохранялась на уровне класса II по NYHA, однако из-за нее больной прекратил работу. В течение последующих 3 лет отмечалось медленное ухудшение со снижением ФЖЕЛ до 32% и ДСЛ до 26% и нарастанием одышки (III–IV класс по NYHA). Курсовая доза ЦФ составила 30 г, и он был заменен на ММФ 2 г/сут с эффектом – функциональные легочные пробы в течение 2 лет оставались стабильными, одышка уменьшилась до класса II. Однако затем снова наступило ухудшение, и в июне 2007 г., через 14 лет от начала болезни, одышка снова достигла III–IV класса по NYHA, резко ухудшились функциональные легочные показатели. По данным компьютерной томографии высокого разрешения признаки сотового легкого сочетались с элементами «матового стекла». На фоне продолжающегося приема ММФ пациенту был проведен 4-недельный курс РТМ (по 375 мг/м^2 на инфузию), который повторяли каждые полгода, т. е. в течение 2 лет проведено 4 курса лечения с интервалом 6 мес. В результате достигнуто существенное клиническое улучшение, уменьшение одышки, больной вернулся к легкой работе. Стабильное состояние сохранялось до времени последнего осмотра (2009). В табл. 9.4 приведена положительная динамика проявлений ИПЛ на фоне лечения РТМ. Количественная оценка проявлений ИПЛ по данным компьютерной томографии высокого разрешения, проведенная до и через 18 мес после лечения, показала уменьшение выраженности признака «матового стекла» на 14%. Гистологическое изучение биоптатов кожи больного, проведенное до и через 18 мес после лечения РТМ, выявило существенное уменьшение отложений аморфного коллагена в верхней (папиллярной) дерме (при окраске Masson's trichrome). Иммунохимическое исследование показало, что одновременно произошло уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами и В-клетками. Через 2 мес после третьего курса РТМ больной перенес серьезную респираторную инфекцию, по поводу которой был госпитализирован и несколько дней получал внутривенное лечение антибиотиками, что привело к полному купированию инфекции.

Приведенный случай – первое описание длительного успешного поддерживающего лечения РТМ больного с рефрактерной к лечению иммуносупрессантами ССД. Важно отметить, что лечение было начато поздно, на 14-м году болезни, когда на фоне неуклонного прогрессирования ИПЛ уже развилась дыхательная недостаточность, а ДСЛ снизилась до критической цифры в 14%. Поскольку все возможности традиционной лекарственной терапии у этого больного были исчерпаны, в данном случае лечение РТМ было «терапией отчаяния», и оно оказалось эффективным. В описании этого случая эффективность РТМ очень хорошо документирована объективными показателями, поэтому убедительна и согласуется с данными РКИ, показавшего, что именно поражение легких при ССД хорошо ответило на лечение РТМ (лучше, чем поражение кожи). Более того, именно этот случай рождает надежды на расширение показаний к применению РТМ, который сегодня назначается преимущественно больным с ранней стадией болезни.

Кроме клинических испытаний, об эффективности РТМ сообщается в описаниях случаев. В одном из самых ранних описаний РТМ был применен в сочетании с ЦФ у 6 больных с ювенильной ССД, в результате чего была достигнута стабилизация функции легких при оценке их диффузионной способности [32]. С этим сообщением согласуется опыт успешного лечения тяжело больного ССД, резистентного к лечению ГК и ЦФ, но ответившего на добавление к этой терапии РТМ [33]. Об успешном длительном лечении РТМ сообщили S. Lombardi и соавт. [34].

Представляют интерес результаты проспективного открытого пилотного испытания РТМ у 10 больных ССД с быстро прогрессирующим поражением кожи при стабильном состоянии внутренних органов. Все пациенты получили один курс РТМ (4 еженедельных инфузии из расчета 375 мг/м^2), после чего наблюдались в течение года. В случае развития обострения или восстановления исходного уровня В-клеток проводился повторный курс РТМ. Результаты исследования не дают детальной картины оценки эффективности, однако авторы приходят к заключению, что РТМ представляется перспективным препаратом для лечения фиброза, так как у больных отмечалось не только уменьшение поражения кожи (кожный счет снизился в среднем на 20%), но и снижение уровня антител к PDGF, активирующих фибробласты [35].

В настоящее время в НИИР РАМН проводится пилотное испытание РТМ у больных ССД, в которое включено 10 больных. На рис. 9.3 (с. 335) и в табл. 9.5 приведены данные, отражающие успешное лечение двух больных ССД. Особенно впечатляют положительные динамические сдвиги в легких у пациентки П., позитивной по антителам к топоизомеразе 1 (Scl-70) [36].

Таблица **9.4**

Основные контролируемые показатели больного ССД на фоне лечения РТМ [12]

Показатели	06.2007	01.2008	07.2008	01.2009
ФЖЕЛ, %	30	33	34	35
ДСЛ, %	14	22	27	33
Сатурация кислородом, %	90	91	92	93
Тест 6-минутной ходьбы, м	400	450	475	500
мКСР	20	14	10	9
HAQ	2	1,5	1,25	1,0

Изучение опыта применения РТМ при ССД свидетельствует, что переносимость его хорошая, инфузионные реакции мягкие, а инфекционные осложнения редки. Представляется, что соотношение польза/риск лучше, чем при других видах

Таблица **9.5**

Динамика клинических и лабораторных параметров у двух больных ССД на фоне терапии РТМ (данные НИИР РАМН: [36])

Параметры	Больная 1		Больная 2	
	до терапии	через 6 мес	до терапии	через 6 мес
Кожный счет, баллы	25	13	30	23
HAQ	1,75	0,375	0,5	0
SVAS – легкие	40	15	10	0
Тест 6-минутной ходьбы, м	205	334	528	526
вчСРБ, мг/л	11,2	1,2	3,1	1,8
СОЭ, мм/ч	35	13	24	14
Гемоглобин, г/л	140	140	122	135

Примечание. вчСРБ – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом.

лечения (например, иматинибом, ЦФ) или при трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток. В целом РТМ оказался малотоксичным и вполне безопасным при современной методике применения коротким курсом. Поскольку отдаленных результатов применения РТМ при ССД еще нет, остается неизученной угроза развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени предклинические и клинические данные позволяют рассматривать В-клеточную деплецию как многообещающий метод терапии тяжелой диффузной формы ССД, современные возможности лечения которой крайне ограничены и малоэффективны. В трех из четырех известных клинических испытаний получен отчетливый клинический эффект на кожные проявления болезни [24, 29, 31]. В РКИ доказано улучшение функции легких при их фиброзирующем интерстициальном поражении [29]. Положительный эффект РТМ на легочный процесс при ССД ярко показан также в ряде описаний отдельных случаев. Лечение проводили тяжело больным с высокой степенью риска развития и прогрессирования серьезных органных поражений, но все больные оставались стабильными (без ухудшения и появления новых висцеритов), что не исключает стабилизирующий эффект терапии РТМ.

У больных ССД глубокая В-клеточная деплеция возникает после первой инфузии РТМ, а восстановление пула начинается в пределах 6–12 мес [25]. РТМ истощает не только циркулирующие, но и дермальные В-клетки, число которых при ССД увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Уменьшение числа или исчезновение В-клеток из кожи происходит параллельно с уменьшением выраженности кожного фиброза, что подтверждается гистологически и иммуногистохимически. Во всех исследованиях отмечается уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами – основными эффекторными клетками фиброзирующего процесса. В совокупности эти данные подтверждают возможность ремоделирования кожи на фоне лечения РТМ. Если принять гипотезу, что уменьшение количества миофибробластов в тканях, обнаруженное после лечения РТМ, может быть ранним, предклиническим индикатором улучшения склеродермического процесса, то имеющиеся данные можно расценить

как доказывающие эффективность В-клеточной деплеции при лечении системного склероза [25, 37].

Клиническая эффективность РТМ при ССД свидетельствует о том, что В-клеточная деплеция может быть перспективной мишенью при лечении ССД. При сопоставлении клинических и гистологических параметров не было строгого параллелизма между снижением концентрации В-клеток в коже и достигнутым клиническим улучшением, поэтому очевидно, что эффект РТМ зависит не только от деплеции В-клеток в тканях-мишенях. Возможны и другие механизмы эффекторных функций В-клеток в тканях, например презентация антигенов и секреция провоспалительных и профиброзных цитокинов.

В этом плане интересны результаты S. Bosello и соавт. [31], показавших, что клинический эффект при лечении РТМ развивается параллельно с биологическим – деплецией В-клеток в циркуляции и снижением уровней ИЛ 6 и BAFF. Снижение продукции ИЛ 6 свидетельствует о нормализации функционального состояния периферических В-клеток. Так как ИЛ 6 играет важную роль в фиброгенезе, снижение его уровня может быть одним из объяснений эффекта деплеции В-клеток на кожный фиброз. Как известно, ИЛ 6 продуцируют В-клетки, макрофаги и стромальные клетки [38, 39]. Возможно, деплеция В-клеток ведет к снижению уровня ИЛ 6 не только за счет истощения пула продуцентов этого цитокина, но и за счет выключения непрямых эффектов В-клеток, в частности стимулирующего влияния на синтез ИЛ 6 макрофагов и стромальных клеток или обеих этих популяций [37]. Таким образом, модуляция В-клеточно-зависимых функций может ингибировать кожный фиброз, как это показано на модели ССД у мышей. Значительное ослабление профиброзных и провоспалительных цитокиновых влияний может приводить к системному торможению фиброзирующих процессов.

Данные о нормализующем влиянии РТМ на Т-клеточный гомеостазаз в виде восстановления нарушенного Th1/Th2-соотношения и увеличения количества Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FoxP3+ приводятся в описании двух случаев ССД, успешно леченных РТМ в клинике НИИР РАМН [36]. По-видимому, РТМ может оказывать влияние на процессы взаимодействия В- и Т-лимфоцитов, связанных с презентацией В-клетками аутоантигенов и последующей клональной экспансией аутореактивных Т-клонов. Так, у больных системной красной волчанкой (СКВ) на фоне терапии РТМ наблюдается быстрое и значимое снижение CD40 и CD80 на В-клетках, сопровождающееся также уменьшением CD40L, ICOS и CD69 лигандов на CD4+ Т-клетках. Этот эффект развивается на протяжении первых дней после инфузии РТМ и сохраняется длительно, коррелируя с клиническим улучшением, независимо от уровней В-клеток в крови. При восстановлении уровня В-клеток через 1 год после инфузии процент CD40+ и CD80+ клеток среди CD19+ оставался низким (94,6 и 97,2 до лечения и 55,5 и 70,8 после) [40, 41]. Таким образом, РТМ подавляет экспрессию функциональных молекул на аутореактивных В-клетках, модулируя взаимодействие между активированными Т- и В-клетками, что может рассматриваться как важная составляющая его продолжительного стабилизирующего эффекта на иммунную систему при СКВ и других аутоиммунных состояниях.

Клиническую эффективность РТМ при ССД нельзя объяснить уменьшением продукции В-клетками специфичных для ССД аутоантител, поскольку у многих больных их уровень не меняется. Небольшое количество больных, включенных в клинические испытания, не позволило пока получить однозначные результаты, однако очевидно, что какой-либо зависимости уровней аутоантител от лечения РТМ не

прослеживается. Сходные данные получены и при других ревматических заболеваниях. При СКВ клиническую эффективность РТМ также нельзя полностью объяснить уменьшением аутоантительной продукции В-клетками. Установлено, что у половины больных СКВ с клинической эффективностью РТМ и В-клеточной деплецией не снижается уровень аутоантител в крови [42]. Есть отдельные сообщения о снижении на фоне терапии РТМ уровней аутоантител IgM, IgE, аДНК и anti-C1q антител, в то время как сывороточные уровни IgG и аутоантител против Ro, La остаются неизменными.

В последние годы описаны случаи одновременного улучшения течения синдрома Рейно и трофических нарушений, легочной гипертензии и миопатии у больных ССД и другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями после лечения РТМ [43–45]. В основе этих разных клинических синдромов лежат разные патогенетические механизмы, на которые в определенной степени может оказывать влияние РТМ. Эти механизмы требуют дальнейшего изучения.

Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности РТМ при ССД получены при проведении неконтролируемых испытаний с разными критериями включения (т. е. на неоднородной популяции больных), с разными схемами введения РТМ и при разной длительности наблюдений. Поэтому результаты по эффективности трактуются с осторожностью и пока не могут быть основанием для рекомендаций по применению РТМ в широкой клинической практике. Имеющаяся информация носит предварительный характер и ставит больше вопросов, чем ответов. Уже сейчас понятно, что препарат помогает не всем больным и возможна определенная дивергенция эффекта, когда он развивается в отношении только одного синдрома болезни, например мышечного [46]. В то же время РТМ был эффективным даже в тех случаях, когда В-клетки в коже не обнаруживались. Пока нельзя предугадать заранее, разовьется ли у данного больного эффект от лечения РТМ [37]. Возникшее впечатление о том, что длительная терапия может быть более эффективной, чем один курс, требует подтверждения. Важно определить показания к повторной терапии – проводить ли ее только в том случае, если первый курс был эффективным? Целесообразно ли начинать повторное введение РТМ превентивно при восстановлении уровня В-клеток в крови или только при развитии клинического ухудшения? Можно полагать, что эффект РТМ будет очевиднее и устойчивее, если пациент будет продолжать оптимальную терапию ССД глюкокортикоидами и иммуносупрессантами, но это положение также требует проверки.

Ответы на нерешенные вопросы могут быть получены в ходе РПКИ, в которых РТМ будет сравниваться с плацебо или с иммуносупрессивной терапией (например, ЦФ). Эти испытания должны быть хорошо спланированы, так как ССД – заболевание редкое, имеющее выраженную гетерогенность в клинических проявлениях и определенные особенности при естественном течении. Лечение болезни требует специальной подготовки, поэтому более успешными будут многоцентровые испытания на базах крупных специализированных клиник. Клинические протоколы должны быть дополнены определением панели биомаркеров, отражающих разные звенья патогенеза ССД. Большинство специалистов, применявших РТМ при ССД, пришли к заключению о необходимости проведения таких испытаний, поскольку в перспективе они могут привести к внедрению потенциально эффективного и при этом вполне безопасного лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hunzelmann N., Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. I):52–6.
2. Mayes M.D., Lacey J.V. Jr., Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence incidence and survival characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthr Rheum 2003;48:2246–55.
3. Ramos-Casals M., Fonollosa-Pla V., Brito-Zeron P., Siso-Almirall F. Target therapy for sysnemic sclerosis: how close we are? Nat Rev Rheumatol adv online publication 13 April, 2010, doi:10.1038/nrrheum.2010.48.
4. Edwards J.C., Cambridge G., Leandro M.J. B cell depletion therapy in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20(5):915–28.
5. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. Рус мед журн 2007;15(26):1958–63.
6. Fujimoto M., Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:746–51.
7. Sato S., Fujimoto M., Hasegawa M., Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. Arthr Rheum 2004;50:1918–27.
8. Nelson J.L., Furst D.E., Maloney S. et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 1998;351:559–62.
9. Murata H., Nakauchi H., Sumida T. Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. Lancet 1999;354:220.
10. Saito E., Fujimoto M., Hasegawa M. et al. CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. J Clin Invest 2002;109:1453–62.
11. Yoshizaki A., Iwata Y., Komura K. et al. CD19 regulates skin and lung fibrosis via toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. [Research Support, N.I.H. Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. Am J Pathol 2008;172:1650–63.
12. Daoussis D., Stamatis-Nick C., Liossis M.D. et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. Semin Arthr Rheum 2010 (Epub. ahead of print).
13. Невская Т.А., Ананьева Л.П., Гусева Н.Г. В-клеточные нарушения при системной склеродермии. Новые подходы к терапии (обзор). Науч-практич ревматол 2009;7:13–28.
14. Tsuchiya N., Kuroki K., Fujimoto M. et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. Arthr Rheum 2004;50:4002–7.
15. Hasegawa M., Hamaguchi Y., Yanaba K. et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. Am J Pathol 2006;169:954–66.
16. Wollheim F.A. Is rituximab a potential new therapy in systemic sclerosis? New evidence indicates the presence of CD20-positive B-lymphocytes in scleroderma skin. J Clin Rheumatol 2004;10:155.
17. Daikeler T., Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20:349–60.
18. Perruche S., Marandin A., Kleinclauss F. et al. Association of mixed hematopoietic chimerism with elevated circulating autoantibodies and chronic graft-versus-host disease occurrence. Transplantation 2006;81:573–82.
19. Svegliati S., Olivieri A., Campelli N. et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. Blood 2007;110:237–41.
20. Canninga-van Dijk M.R., van der Straaten H.M., Fijnheer R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 2004;104:2603–20.
21. Zaja F., Bacigalupo A., Patriarca F. et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. Bone Marrow Transplant 2007;40:273–7.
22. Okamoto M., Okano A., Akamatsu S. et al. Rituximab is effective for steroid-refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. Leukemia 2006;20:172–3.
23. Carella A.M., Biasco S., Nati S. et al. Rituximab is effective for extensive steroid-refractory chronic graft-vs.-host-disease. Leuk Lymphoma 2007;48:623–4.
24. Smith V.P., van Praet J.T., Vandooren B.R. et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. Ann Rheum Dis 2010;69:193–7.
25. Lafyatis R., Kissin E., York M. et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthr Rheum 2009;60(2):578–83.
26. Kissin E.Y., Schiller A.M., Gelbard R.B. et al. Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis. Arthr Rheum 2006;55(4):603–9.
27. Kissin E.Y., Merkel P.A., Lafyatis R. Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis. Arthr Rheum 2006;54:3655–60.
28. Lafyatis R., O'Hara C., Feghali-Bostwick C.A. et al. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Arthr Rheum 2007;56:3167–8.
29. Daoussis D., Liossis S.-N.C., Tsamandas A.C. et al. Experience

РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ

with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. Rheumatology 2010;49:271–80.
30. McGonagle D., Tan A.L., Madden J. et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated lung disease with rituximab. Rheumatology 2008;47(4):552–3.
31. Bosello S., De Santis M., Lama G. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. Arthr Res Ther 2010;12:R54.
32. Adams A.B. Cyclophosphamide and rituximab combination therapy for the treatment of Juvenile-onset scleroderma: 6 Patient Case Series. Proceeding of ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006, Washington, DC, USA, November, 10–15.
33. Yoo W.H. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. Rheumatol Int 2010, Jan 8 (Epub. ahead of print).
34. Lombardi S., Quartuccio L., Franzolini N. et al. Rituximab for the long term treatment of severe cutaneous involvement in systemic sclerosis. Arthr Rheum 2008;58:S822–S823.
35. Fraticelli P., Franzolini N., Bevilacqua F. et al. Rituximab for the treatment of cutaneous involvement in systemic sclerosis. Evidence for a pathogenetic role of B-cells. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):209.
36. Nevskaya T., Ananieva L., Novikov A. et al. B-cell depletion therapy with Rituximab in early systemic sclerosis effectively normalizes the peripheral B-lymphocyte functions and improves T-cell homeostasis in restoring the regulation/activation and Th1/Th2 imbalances. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. III):620.
37. Van Laar J.M. B-cell depletion with rituximab: a promising treatment for diffuse cutaneous systemic sclerosis (editorial). Arthr Res Ther 2010;12:112.
38. Feghali C.A., Bost K.L., Boulware D.W. Control of interleukin-6 expression and response in fibroblasts from patients with systemic sclerosis. Autoimmunity 1994;17(4):309–18.
39. Giacomelli R., Cipriani P., Danese C. Peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic sclerosis produce increased amounts of interleukin-6, but not transforming growth factor beta 1. J Rheumatol 1996;23(2):291–6.
40. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. Arthr Rheum 2005;52:501–13.
41. Tokunaga M., Fujii K., Saito K. et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. Rheumatol 2005;44(2):176–82.
42. Looney R.J., Anolik H.J., Campbell D. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2004;50:2580–9.
43. Haroon M., O'Gradaigh D., Foley-Nolan D. A case of Reynaud's phenomenon in mixes connective tissue disease responding to rituximab therapy. Rheumatology (Oxford) 2007;46(4):718–9.
44. Hennigan S., Channick R.N., Silvarman G.J. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus a case report. Lupus 2008;17:754–6.
45. Valiyil R., Casciola-Rosen L., Hong G. et al. Rituximab therapy for myopathy, assosiated with anti-signal particle antibodies: a case series. Arthr Care Res 2010 (Epub. ahead of print).
46. Fabri M., Hunzelmann N., Krleg T. Discordant response to rituximab in a systemic sclerosis patient with assosiated myositis. J Am Acad Dermatol 2008;58 (5 Suppl. 1):127–8.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО ОРГАНИЗАЦИИ

Глава 10 Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий

О.А. Антелава, Е.Л. Насонов

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа аутоиммунных ревматических заболеваний, которые могут встречаться как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в качестве синдромов при различных аутоиммунных заболеваниях, в первую очередь ревматических. Наиболее частыми формами ИВМ являются полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) [1–4].

Эпидемиология. Частота ПМ/ДМ в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год. ДМ, реже ПМ, ассоциирующиеся с опухолями, составляют примерно 20% от всех случаев воспалительных миопатий. На фоне злокачественных новообразований чаще развивается ДМ, чем ПМ. Соотношение мужчин и женщин 1:1 [1–3].

Этиология. Несмотря на то что причина ПМ/ДМ не известна, существует ряд доказательств влияния средового фактора, воздействующего на генетически чувствительного индивидуума, индуцируя хроническую иммунную активацию и, как следствие, миозит [3–6]. О роли инфекционных факторов косвенно свидетельствует более частое начало заболевания зимой и ранней весной (особенно у больных ювенильным ДМ – ЮДМ), что по времени совпадает с эпидемиями инфекций.

На роль генетической предрасположенности указывает возможность развития ПМ/ДМ у монозиготных близнецов и кровных родственников пациентов. Носительство некоторых HLA (HLA B8/DR3, HLA B14 и HLA B40) более тесно связано не с самим заболеванием, а с определенными иммунными нарушениями, в первую очередь гиперпродукцией миозит-специфических аутоантител [4–7].

Патогенез. В основе патогенеза ПМ/ДМ лежат клеточные и гуморальные иммунные реакции. Следует отметить, что в патогенезе ПМ и ДМ существуют иммунопатологические различия.

Ведущую роль в патогенезе ДМ играют CD4+ Т-лимфоциты и В-лимфоциты, инфильтрирующие периваскулярные пространства; характерно также отложение мембраноатакующего комплекса как в мышцах, так и в сосудах кожи, что свидетельствует о гуморальной активации системы комплемента [8–12]. При ПМ ведущая роль отводится разрушению мышечных волокон инфильтрирующими CD8+ лимфоцитами. При ДМ развивается гуморальный иммунный ответ, приводящий к активации системы комплемента и формированию активированного С3 через классический или альтернативный путь возможными антителами против эндотелиальных клеток. При ДМ не только возможные комплемент-фиксирующие антитела мигрируют в мышцы, но и В-клетки, и CD4+ Т-лимфоциты, и макрофаги также образуют внутримышечный инфильтрат. Цитокины, высвобожденные активированными Т- и В-клетками, усиливают процесс трансмиграции воспалительных клеток в мышцу.

Молекулы, ассоциированные с Т-клеточной трансмиграцией, цитокины, так же как и хемокины и их рецепторы, активно экспрессируются эндотелиальными и воспалительными клетками.

Анализ Т-клеточных рецепторов, использующихся миоцит-инфильтрирующими клетками, показывает, что больные ДМ имеют *поликлональный паттерн Т-клеточных рецепторов*, тогда как больные ПМ и миозитом с включениями – *олиогоклональный*, что свидетельствует об их антиген-управляемом патогенезе [1].

Для диагностики ПМ/ДМ следует использовать **диагностические критерии**:

1. Поражение кожи – гелиотропная сыпь (пурпурно-красные эритематозные высыпания на веках), симптом Готтрона (пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей над суставами, на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами).
2. Проксимальная симметричная мышечная слабость верхних и нижних конечностей.
3. Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или альдолазы в сыворотке.
4. Боли в мышцах при пальпации или миалгии.
5. Миогенные изменения при электромиографии (ЭМГ) – короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции.
6. Обнаружение антител Jo-1 (антитела к гистидил-тРНК-синтетазе).
7. Недеструктивный артрит или артралгии.
8. Признаки системного воспаления – лихорадка более 37 °С, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) или увеличение СОЭ >20 мм/ч.
9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон; активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).

Диагноз ДМ (чувствительность 94,1%, специфичность 90,3%) устанавливают при наличии по крайней мере одного типа поражения кожи и не менее 4 других признаков (пункты 2–9). Диагноз ПМ (чувствительность 98,9%, специфичность 95,2%) устанавливают при наличии не менее 4 признаков (пункты 2–9).

Клиническая картина

- В дебюте – повышенная утомляемость, общая слабость, недомогание, возможна потеря массы тела.
- Параорбитальный гелиотропный отек.
- Поражение кожи – эритема или папулы Готтрона над пястно-фаланговыми, проксимальными межфаланговыми, локтевыми и коленными суставами; эритема в области декольте и «шали», на животе, на спине.
- Сухие болезненные трещины на ладонях, на пальцах кистей и стоп.
- Отек мягких тканей, чаще верхних конечностей.
- Сгибательные контрактуры локтевых, реже – коленных суставов.
- Для ДМ характерно наличие очагов некроза околоногтевого ложа.

В дебюте болезни возможны миалгии (как после непривычной физической нагрузки) с последующим постепенно прогрессирующим (в течение нескольких недель) нарастанием слабости в проксимальных группах мышц.

- Преходящее симметричное поражение суставов.
- Нарастающая мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, мышц шеи.
- Трудности при подъеме с низкой поверхности, по лестнице, вхождении в транспорт.

- Возможны неожиданные падения.
- Трудности при надевании рубашки, свитера, при причесывании.
- Затруднение при вставании с постели и переворачивании в ней.
- Дисфагия: поперхивание при глотании пищи, выливание жидкой пищи через нос.
- Дисфония.

Кальциноз мягких тканей наиболее часто наблюдается при ЮДМ или на поздних стадиях ПМ/ДМ. Кальцинаты располагаются подкожно или в соединительной ткани, вокруг мышечных волокон, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, на сгибательных поверхностях пальцев и ягодицах. У детей и лиц молодого возраста может быть острое начало, часто сочетающееся с выраженными конституциональными проявлениями (лихорадка, похудание и др.) и миалгией.

Поражение органов и систем

Поражение сердца в большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при специальном обследовании выявляется нарушение ритма и проводимости (тахикардия, аритмия). Крайне редко развиваются миокардит, перикардит и застойная сердечная недостаточность [3].

Поражение ЖКТ: дизартрия, дисфагия, нозальная регургитация жидкой пищи, обусловленная поражением мышц глотки; гипотония пищевода (верхняя треть). Реже рефлюкс-эзофагит, плохо координируемая перистальтика, запор или диарея, ульцерация (особенно при ЮДМ) [3].

Поражение почек наблюдается крайне редко, как правило, при overlap-синдромах, в основном с системной склеродермией (ССД). Возможна протеинурия, обусловленная мембранозной нефропатией. Описаны единичные случаи развития рабдомиолиза (миоглобинурия – острая почечная недостаточность) [1, 2, 4].

Поражение дыхательной системы (80%) – наиболее частое органное поражение, которое может протекать как субклинически, так и с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) [6]. Поскольку основным признаком ПМ/ДМ является поражение поперечно-полосатой скелетной мускулатуры, у подавляющего большинства пациентов наблюдается вовлечение в патологический процесс как межреберных мышц, так и диафрагмы. Высокое стояние куполов диафрагмы и вялость ее дыхательных экскурсий приводят к экспираторной одышке, изменению функции внешнего дыхания по рестриктивному типу в 40% случаев. Снижаются кашлевой и дыхательный клиренс легких, легочный кровоток, что является благоприятным условием для развития гиповентиляционной пневмонии и легочной гипертензии. Кроме того, нарушение глотания, связанное с поражением глоточных мышц, может приводить к аспирации пищи и слюны с последующим развитием аспирационной пневмонии.

Наиболее тяжелым поражением легких при ПМ/ДМ является развитие *фиброзирующего альвеолита (ФА)*, который в зарубежной литературе принято называть ИЗЛ. Развитие ФА характерно для *антисинтетазного синдрома (АСС)*, подтипа ПМ/ДМ, ассоциированного с антисинтетазными антителами (Jo-1, PL-7, PL-12, KS, OJ, EJ, Va и др.). Для АСС, помимо ИЗЛ, характерен следующий симптомокомплекс: острое начало, лихорадка, поражение кожи ладоней и пальцев по типу «руки механика», неэрозивный артрит или артралгии, феномен Рейно [5–7].

Феномен Рейно чаще наблюдается при ДМ, антисинтетазном синдроме и у больных с перекрестным синдромом ПМ/ДМ и со смешанным заболеванием соединительной ткани.

Лечение ПМ/ДМ обычно состоит из сочетания глюкокортикоидов (ГК) не менее 1 мг/кг/сут и иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн, циклоспорин А, микофенолата мофетил и др.). Доказана эффективность внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Препаратом выбора при ИЗЛ является циклофосфамид (ЦФ). Тем не менее у многих пациентов лечение оказывается недостаточно эффективным (сохраняется мышечная слабость, прогрессирует легочный фиброз). При АСС чаще, чем при других подтипах ПМ/ДМ, наблюдаются стероидорезистентность и обострения на фоне снижения доз ГК [1–4, 6].

В настоящее время накоплен определенный опыт и получены обнадеживающие результаты по изучениию эффективности **ритуксимаба (РТМ)** как при ДМ, так и при ПМ с миозит-специфическими антителами, в том числе при АСС, протекающем с тяжелым интерстициальным поражением легких [11, 13–17]. Данные литературы, касающиеся опыта применения РТМ при ПМ/ДМ, суммированы в табл. 10.1.

Первое исследование проведено T.D. Levin и соавт. [18]. В нем оценена эффективность РТМ у 7 пациентов с ДМ, 6 из которых были резистентны к ряду иммуносупрессивных препаратов. Пациенты получали по одной инфузии РТМ 1,0 г в неделю в течение месяца без дальнейшего лечения этим препаратом. Наблюдение проводилось в течение 1 года. В результате у всех пациентов отмечалось клинико-лабораторное улучшение (уменьшение кожной сыпи, увеличение мышечной силы и форсированной жизненной емкости легких – ЖЕЛ). Максимальный эффект развивался через 12 нед после первой инфузии и коррелировал со снижением числа CD20+ В-клеток. Однако в дальнейшем у 4 больных развилось обострение болезни до окончания 52-недельного наблюдения, что совпало с повышением содержания CD20+ В-клеток в крови.

R.R. Fernandez и соавт. [17] идентифицировано 49 больных ИВМ, леченных РТМ: 31 женщина и 18 мужчин. У 69,4% диагностирован ДМ, у 16,3% – ПМ, у 8,2% – АСС, в одном случае РТМ применен у больного с анти-SRP-антителами. Один курс терапии РТМ получили 71% больных, два курса терапии – 18,4%, три курса – 4,1%, четыре курса – 2% больных и пять курсов терапии получили 4,1% пациентов. Отсутствие клинико-лабораторной активности между курсами наблюдалось в среднем в течение 12 мес. Ответ на терапию РТМ наблюдался более чем у 70% больных. Показана эффективность РТМ при ИЗЛ, в том числе его позитивное воздействие на показатели функции внешнего дыхания, такие как ЖЕЛ. Тяжелых побочных эффектов на фоне терапии не наблюдалось. Примечательно, что все пациенты с ПМ достигли ремиссии, в то же время у больных с ДМ хотя и наблюдалась положительная динамика, однако 5 (9,8%) имели только частичную ремиссию в виде нарастания мышечной силы, а 13,7% больных ДМ не отвечали на проводимую терапию.

Основными показаниями к терапии РТМ являются: резистентность к традиционной терапии, прогрессирование легочной патологии при АСС и/или частые обострения на фоне снижения дозы ГК [17].

Многие авторы описывают позитивное влияние РТМ при ИЗЛ у больных ПМ/ДМ, резистентных к проводимой ранее терапии (иммунодепрессанты, ГК, ВВИГ) [17, 18] в виде уменьшения инфильтратов по КТ грудной клетки, увеличения ЖЕЛ и диффузионной способности легких (ДСЛ).

E. Vandenbroucke и соавт. [13] описывают больного с тяжелым интерстициальным пневмонитом, резистентным к стандартной терапии (ГК 95 мг/сут+пульс-терапия метипредом с ЦФ) и прогрессирующей дыхательной недостаточностью, ведущей к потребности в ингаляционном кислороде до 60%. После назначения РТМ (на фоне ГК 30 мг/сут + ЦФ перорально) наблюдалась положительная динамика как поражения мышц (нараста-

Таблица **10.1**

Применение РТМ у больных ПМ/ДМ, рефрактерных к стандартной терапии

Авторы, год	Диагноз, число больных, краткая характеристика	Предшествующая терапия	Режим дозирования РТМ и сопутствующая терапия	Результаты терапии	Безопасность/ побочные эффекты
Levine T.D. [18]	ДМ – 7; 1 – выбыл из исследования	ГК, ЦсА, МТ, ВВИГ	3 – РТМ 100 мг/м², 4 раза, интервал 1 нед 3 – РТМ 375 мг/м², 4 раза, интервал 1 нед	6 пациентов ↑ мышечной силы (36–113%); снижение КФК; уменьшение кожных проявлений, улучшение функции легких, деплеция CD20-клеток на 12-й неделе. 4 больных – рецидив до 52-й недели (увеличение числа CD20-клеток). 2 – сохранение мышечной силы, в том числе при увеличении числа CD20-клеток	Переносимость хорошая
Lambotte O. et al. [28]	АСС – 1	ГК, МТ, АЗА, ВВИГ	РТМ 375 мг/мм², 4 раза, интервал 1 нед ГК 25 мг/сут	↑ мышечной силы, нормализация содержания КФК, улучшение функции легких	
Brulhart L. et al. [20]	АСС – 1, Jo-1+, анти-Ro+ИЗЛ КФК 8000 Ед/л	ГК 30 мг/сут Через 3 мес – обострение МТ 15 мг/нед +ГК 10 мг/сут	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед. ГК 10 мг/сут. Через 8 мес – обострение, РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед	↑ мышечной силы, нормализация уровня КФК, купирование альвеолита	Мочевая инфекция Острый синусит
Noss E. et al. [27]	1 – ДМ, 2 – ПМ	ГК, МТ, ММФ, АЗА	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед	1 – ↑ мышечной силы, 2 – нормализация уровня КФК через 4–6 мес, снижение дозы ГК	
Chung L. et al. [11]	ДМ: 1 женщина, 7 мужчин	ГК, цитостатическая терапия	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, + предшествующая терапия	↑ мышечной силы, нормализация уровня КФК, купирование кожных проявлений на 24-й неделе, стойкая деплеция В-клеток после первой инфузии. 3 – достигли неполной ремиссии, 1 – недостаток эффекта, 1 – погиб (онкология), недостаточный кожный ответ	3 больных – мягкие инфузионные реакции (головная боль, АГ, гиперемия лица), 2 – инфекции кожи, 3 – бронхит, 2 – синусит, 1 – средний отит, 1 – мочевые инфекции
Cooper M.A. et al. [26]	ЮДМ – 4	ГК, МТ, ВВИГ	РТМ 375 мг/мм², 4 раза, интервал 1 нед	2 – нормализация мышечной силы и уровня КФК, купирование кожных проявлений, 1 – ↑ мышечной силы (неполное), 1 – ухудшение	

Продолжение табл. **10.1**

Авторы, год	Диагноз, число больных, краткая характеристика	Предшествующая терапия	Режим дозирования РТМ и сопутствующая терапия	Результаты терапии	Безопасность/ побочные эффекты
Mok C.C. et al. [25]	ПМ – 4	ГК, пульс-терапия МП, АЗА, МТ, ММФ, ЦсА, такролимус, ВВИГ	РТМ 375 мг/мм^2, 4 раза, интервал 1 нед	2 – нормализация мышечной силы и КФК к 28-й неделе, 2 – ↑ мышечной силы	
Vandenbroucke E. et al. [13]	ПМ – 1, ИЗЛ	ГК 1 мг/кг/сут (95 мг/сут) + пульс-терапия МП 1000 мг трижды и ЦФ 1200 мг/мес	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, ЦФ 150 мг/сут внутрь, ГК 30 мг/сут	Снижение потребности в кислороде, ↑ мышечной силы, снижение уровней КФК, ЛДГ, СРБ, СОЭ, уровня рецепторов к ИЛ 2. КТ грудной клетки – уменьшение выраженности симптома матового стекла, снижение дозы ГК до 10 мг/сут, отмена ЦФ	
Sem M. et al. [16]	11 (4 мужчины, 7 женщин) – ИЗЛ: 10 – Jo-1+, 1 – PL-12+ (3 – острое начало, 8 – подострое начало)	ЦФ, АЗА, МТ и др.	8 – РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед; 2 – РТМ 375 мг/м^2, в неделю, 4 раза; 1 – РТМ 700 мг дважды, интервал 2 нед, ГК – в прежней дозе	7 – улучшение в течение 6 мес, снижение титров Jo-1; 4 – уменьшение симптома матового стекла; 1 – прогрессирование легочного фиброза	1 – погиб (инфекционное осложнение)
Frikha F. et al. [19]	Женщина, 49 лет, ПМ, мышечная слабость, КФК 1114 Ед /л Jo-1+	ГК 1 мг/кг/сут, АЗА 150 мг/сут на фоне снижения ГК до 15 мг/сут; через 10 мес – обострение: КФК 5000 Ед/л. Терапия: ВИИГ 2 г/кг/мес – 9 курсов + ММФ 2,0 г/сут	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, и 1,0 г через 6 мес + ГК 1 мг/кг/сут. После обострения – РТМ 1,0 г, дважды, без повышения ГК	Нормализация мышечной силы, нормализация уровня КФК, ↑ мышечной силы, снижение КФК	
	Женщина, 19 лет, ПМ, мышечная слабость, ИЗЛ, КФК 1200 Ед/л	ГК 1,0 мг/кг + ММФ 2,0 г/сут – хороший эффект. На фоне отмены ГК – обострение: КФК 5000 Ед/л, нарастание ИЗЛ. На фоне ГК 5 мг/сут – обострение, КФК 15 000 Ед/л, ИЗЛ	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, + ГК 1 мг/кг/сут + ММФ 2,0 г/сут РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, + ГК 1 мг/кг/сут, АЗА 100 мг/сут	Нормализация мышечной силы и КФК. По КТ легких – исчезновение симптома матового стекла, сохранялся фиброз.	

Продолжение табл. **10.1**

Авторы, год	Диагноз, число больных, краткая характеристика	Предшествующая терапия	Режим дозирования РТМ и сопутствующая терапия	Результаты терапии	Безопасность/ побочные эффекты
Sanchez-Ramon S. et al. [23]	Женщина 44 лет, ИВМ Jo-1 – отрицательны	ГК до 1,5 мг/кг/сут, пульс-терапия метипредом, МТ, АЗА, ВВИГ 2,0 г/кг/мес, 5 раз (снижение уровня КФК)	РТМ 375 мг/м^2 в неделю, 4 раза, через 6 мес – поддерживающая доза РТМ 1,0 г каждые 2 нед	Улучшение через 4 нед	В связи с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями применен ВВИГ 200 мг/кг/мес
Whelan B.R. et al. [21]	Женщина 44 лет, анти-SRP+ Jo – отрицательны	ГК, АЗА – положительный эффект, но обострение через 7 мес. ГК 40 мг/сут, МТ – без эффекта	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, + ГК 125 мг/сут + ЦФ 750 мг внутривенно	Деплеция CD20-клеток, снижение уровня КФК. Через 3 мес – число В-клеток восстановилось, КФК 6000 Ед/л. Обострение болезни после присоединившейся герпесвирусной инфекции	Герпесвирусная инфекция
	1 – ДМ, негроид, 41 год, анти-SRP+ КФК 27 000 Ед/л АНА+, анти-Ro+	ГК 1 мг/кг/сут + АЗА 150 мг/сут + МТ 20 мг/нед, некоторый положительный эффект, но КФК не менее 3000 Ед/л. Через 7 мес – обострение: ВВИГ 2 г/кг/мес + ММФ 2,5 г/сут	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед	Деплеция CD20-клеток, снижение КФК, но клинический эффект недостаточен, сохранялась мышечная слабость	
Vally R. et al. [22]	8 больных – анти-SRP+ от 21 года до 72 лет 6 женщин (4 – негроидной расы), 2 мужчины	ГК перорально, внутривенно. Цитостатическая терапия, ВВИГ	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед, ГК, МТ	1) негроид, 21 год – восстановление мышечной силы, снижение КФК, деплеция CD20-клеток в течение 8 мес; 2) негроид, 34 года – РТМ 1 курс, деплеция CD20 в течение 18 мес; 3) РТМ всего 5 введений за 19 мес, CD20 – деплеция, КФК – норма, нарастание мышечной силы; 4) 72 года – женщина, ГК, ВВИГ, плазмаферез. РТМ – нормализация КФК. Погибла от пневмонии и сердечной недостаточности; 5) негроид – 2 курса РТМ, деплеция CD20 в течение 10 мес; 6) негроид – РТМ 1 курс, деплеция CD20 в течение 6 мес; 7) белая женщина. Прогрессирующая слабость, КФК 8495 Ед/л, СА, отек по МРТ, морфология: некроз и воспаление. ГК 60 мг, МТ, ВВИГ, АЗА – без эффекта. РТМ – КФК 2000 Ед/л, деплеция 6 мес	Хорошая переносимость. 1 – обострение герпеса через 3 мес после РТМ, самостоятельно купирован. 1 – лицевой абсцесс

Продолжение табл. **10.1**

Авторы, год	Диагноз, число больных, краткая характеристика	Предшествующая терапия	Режим дозирования РТМ и сопутствующая терапия	Результаты терапии	Безопасность/ побочные эффекты
Haroon M., Devlin J. [29]	1 – женщина, 20 лет, ДМ КФК 7000 Ед/л	ГК 60 мг/сут, положительный эффект, но невозможность снижения	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед	Через 24 мес – ремиссия	Хорошая переносимость
Mahler E.A.M. et al. [31]	13 больных ПМ/ДМ 18–70 лет, белые Средняя длительность болезни – 4 года У 7 больных –Jo-1	ГК 1 мг/кг, МТ, АЗА, ММФ, такролимус, ВВИГ	РТМ 1,0 г дважды, интервал 2 нед	В среднем снижение КФК на 93% нарастание ММТ на 7% У 3 больных – стойкая ремиссия в течение 17 мес У 10 больных – рецидив через 7,4 мес, что потребовало повторных курсов РТМ. В среднем 3 курса РТМ	Переносимость хорошая

Примечание. МП – метилпреднизолон, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, АГ – артериальная гипертензия, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИЛ – интерлейкин, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, анти-SRP – антитела, реагирующие с частицами сигнального распознавания.

ние силы, снижение «мышечных» ферментов), так и легких, подтвержденная по КТ грудной клетки (уменьшение симптома матового стекла). Через 3 мес отмечено улучшение легочной функции, в том числе газового состава, признаки обострения отсутствовали, что позволило снизить дозу ГК до 10 мг/сут и прекратить терапию ЦФ, уменьшилась потребность в ингаляционном кислороде.

F. Frikha и соавт. [19] приведено описание успешного применения РТМ при рецидивирующем и рефрактерном к ГК, иммуносупрессантам и ВВИГ (9 курсов!) ПМ, позитивном по анти-Jo-1 антителам (см. табл. 10.1). Подключение РТМ способствовало разрешению миозита и стабилизации легочных показателей.

Несомненный интерес представляет исследование M. Sem и соавт. [16] по изучению эффективности РТМ при АСС с синдромом фиброзирующего альвеолита (СФА), включившее пациентов, позитивных по антисинтетазным антителам (10 больных – анти-Jo-1+ и один – анти-PL-12+). После лечения у большинства больных, включая позитивного по PL-12 антителам, отмечено улучшение показателей функциональных легочных тестов (ЖЕЛ, ДСЛ) и уменьшение симптома матового стекла по КТ грудной клетки. Однако у одного больного сохранялось прогрессирование легочного фиброза.

Позитивное влияние РТМ непосредственно на проявления миозита доказано L. Brulhart и соавт. [20], которые при динамическом исследовании с помощью МРТ мышц бедра до и после инфузий РТМ (в сочетании с ГК 10 мг/сут) отмечают исчезновение признаков воспалительного процесса мышечной ткани. B.R. Whelan и D.A. Isenberg [21] описаны хорошие результаты при использовании РТМ после проведенного плазмафереза.

В целом, большинство исследователей [16–23] отмечают эффективность РТМ при ПМ/ДМ. В то же время не всегда совпадают данные, касающиеся эффективности РТМ в отношении его влияния на кожные проявления при ДМ. Например, T.D. Levine [18, 24] описывает позитивное влияние РТМ не только на гелиотропный отек, но и на выраженные кожные изменения, резистентные к другой терапии. В то же время L. Chung и соавт. [11] отмечено недостаточное влияние препарата на кожные изменения, что, по мнению авторов, может быть связано с различными механизмами кожного и мышечного поражения.

C.C. Mok и соавт. [25], рекомендуя подключение РТМ при рефрактерном ПМ и располагая позитивным опытом его применения, в то же время отмечают отсроченный клинический ответ у пациентов.

Таким образом, практически все авторы описывают высокую эффективность РТМ при ПМ/ДМ – его положительный эффект как при ИЗЛ, в том числе при позитивности пациентов по анти-Jo-1 антителам, так и при тяжелом мышечном поражении, резистентном к ГК и традиционной цитостатической терапии [25–30].

РТМ в терапии миопатии, ассоциированной с антителами к SRP

Миопатия, ассоциированная с антителами к SRP, – это тяжелая некротизирующая иммуноопосредованная болезнь с плохим ответом на ГК и традиционные иммуносупрессивные препараты; частые обострения на фоне снижения ГК требуют высокой поддерживающей дозы ГК.

Анти-SRP-антитела – это антитела, направленные против частиц сигнального распознавания, которые представляют собой рибонуклеарные белковые частицы, регулирующие транслокацию белка через мембрану эндоплазматического ретикулума во время синтеза белка.

Такая миопатия – это несколько обособленная форма ПМ с определенной клинической картиной и гистопатологией, гистологически – некротизирующая миопатия без выраженного воспаления.

В отличие от классического ПМ и других ИВМ, она обладает определенными клиническими и гистопатологическими чертами: частый дебют тяжелой и быстропрогрессирующей миопатией с высоким уровнем КФК, некрозы миоцитов без выраженного воспалительного компонента. В то же время в некоторых исследованиях показаны гиперэкспрессия MHC I класса и капиллярная патология с отложением терминальных компонентов комплемента или мембраноатакующего комплекса.

Сообщения об эффективности РТМ при этой миопатии противоречивы. С одной стороны, недостаточный клинический эффект описан B.R. Whelan и D.A. Isenberg [21], когда после инфузии РТМ наблюдалось снижение уровня КФК, однако деплеция CD20-клеток сохранялась только в течение 3 мес и клинический эффект был недостаточен (сохранялась мышечная слабость). В то же время регенерация В-клеток и обострение болезни совпали с перенесенной герпесвирусной инфекцией, что затрудняет однозначное трактование данного наблюдения. С другой стороны, R. Vally и соавт. [22] описывают 8 больных, резистентных к традиционной иммуносупрессивной терапии. У 6 из них наблюдался ответ на РТМ в виде нарастания мышечной силы и/или снижения КФК. У 3 больных устойчивый эффект наблюдался от 12 до 18 мес после начала лечения. Все больные продолжали получать ГК, дозы которых были значительно снижены после лечения РТМ. Титры анти-SRP после лечения РТМ также снизились, что свидетельствует об определенной роли В-клеток в патогенезе SRP-миопатии.

Наиболее крупное исследование, проведенное E.A.M. Mahler и соавт. [31], также показало эффективность РТМ при резистентных к традиционной терапии ПМ/ДМ. По результатам исследования выделены две группы пациентов по ответу на РТМ. Первая группа – 3 человека с длительным (в среднем 21,6 мес) ответом на один курс РТМ (1,0 г в 1-ю и 15-ю недели). Вторая – 10 пациентов, также ответивших на первый курс лечения, которым в среднем через 7,4 мес в связи с обострением потребовались повторные инъекции РТМ. В обеих группах отмечались нормализация уровня КФК, увеличение мышечной силы, что позволило снизить поддерживающую дозу ГК. Показано, что ответ на РТМ у больных с анти-Jo-1-антителами не отличался от анти-Jo-1-негативных больных. Авторы также делают вывод о том, что решение о повторном курсе РТМ должно основываться не только на В-клеточной деплеции, но и на оценке активности болезни, как лабораторной, так и клинической.

Мы располагаем **собственным положительным опытом** по применению РТМ у двух пациентов, страдающих ДМ с СФА. В обоих случаях традиционная терапия ГК в сочетании с цитостатиками приводила к нормализации мышечной силы, однако сохранялось прогрессирование легочной патологии.

Приводим одно из наблюдений.

Пациентка 34 лет, с ДМ с СФА, находится под наблюдением в НИИР более 4 лет. На фоне инициальной дозы ГК (1 мг/кг/сут) в сочетании с ЦФ 1,0 г/мес внутривенно – нормализация мышечной силы, однако сохранялось прогрессирование СФА (КТ грудной клетки: диффузные интерстициальные изменения в нижних отделах на фоне зон понижения прозрачности по типу матового стекла), низкие ЖЕЛ (82,3%), ДСЛ (40,2%), нарастание одышки. Поддерживающая доза ГК составляла 5–10 мг/сут. В связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии подключен РТМ 1,0 г дважды. При динамическом обследовании через 6 и 12 мес: положительная динамика по КТ легких (уменьшение выраженности ре-

тикулярного компонента и перивазальных изменений, уменьшение объема зон снижения воздушности по типу матового стекла), стабилизация легочных показателей: ЖЕЛ – 95 и 92% соответственно, ДСЛ – 39,5 и 40,5%; сохраняется В-клеточная деплеция (CD19+ 0%), уменьшение одышки.

В целом, авторы описывают хорошую переносимость препарата. Присоединение вторичной или активизацию латентной инфекции в большинстве случаев удавалось подавить антибактериальными препаратами [15, 17, 23].

Важным практическим вопросом остается **схема назначения РТМ** и режим его дозирования, который менее изучен при ПМ/ДМ, в отличие от других ревматических заболеваний.

К настоящему времени точная схема назначения РТМ, предотвращающая обострение ПМ/ДМ, не разработана.

Общепринятым курсом РТМ считается 1000 мг (или 375 мг/м^2) внутривенно в 1-й и 15-й дни [14]. Поскольку ПМ/ДМ – хроническое заболевание, его эффективное лечение связано с необходимостью как инициального, так и последующего подавления воспалительной активности (миозита, альвеолита, васкулита). Например, при ревматоидном артрите установлено, что повторные курсы РТМ могут превосходить по эффективности первый курс терапии без нарастания частоты и тяжести побочных эффектов [14]. Относительно повторных инфузий РТМ при ПМ/ДМ мы располагаем немногочисленными данными. Так, F. Frikha и соавт. [19] описывают его успешное применение, но с кратковременным эффектом, у больных ПМ/ДМ, когда через 4–16 мес после лечения у большинства наблюдалось обострение. Этими авторами предложено проведение повторных инфузий РТМ через 6 мес, не дожидаясь рецидива. В данном исследовании доза РТМ варьировала от 100 мл/м^2 до 1000 мг внутривенно, количество инфузий составляло от 2 до 6.

В ретроспективном обзоре, охватывающем как литературу по применению РТМ, так и собственный опыт, R.R. Fernandez и A. Rigolet [17] отдают предпочтение схеме, применяемой при лимфомах (375 мг/м^2 1 раз в неделю, всего 4 введения), отмечая более частую и стойкую ремиссию ПМ/ДМ.

Таким образом, основным показанием для назначения РТМ является резистентность к проводимой ранее терапии и прогрессирующая легочная патология. Кроме того, В-клеточная деплеция РТМ может быть эффективной терапией для пациентов с анти-SRP-миопатией. Особый интерес представляет изучение роли РТМ при лечении интерстициального легочного поражения, поскольку купирование прогрессирования фиброзирующего альвеолита в некоторых случаях может быть решающим фактором для жизни пациента с ПМ/ДМ [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362:971.
2. Plotz P.H., Dalakas M., Leff R.L. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. Ann Intern Med 1989;111:143–57.
3. Идиопатические воспалительные миопатии. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2005;192–201.
4. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клин мед 1995;2:3–8.
5. Антелава О.А., Бондаренко И.Б., Хитров А.Н., Насонов Е.Л. Поражение дыхательной системы при полимиозите/дерматомиозите. Рус мед журн 2008;16(24):1633–7.
6. Бондаренко И.Б., Мухин Н.А., Насонов Е.Л. Поражение легких при полимиозите и дерматомиозите. В кн.: Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб.: Нордмедиздат, 2005;274–87.
7. Антелава О.А., Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Насонов Е.Л. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. Рус мед журн 2009;17(21):1443–7.
8. Hashish L., Trieu E.P., Sadanandan P., Targoff I.N. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome (absract). Arthr Rheum 2005;52(Suppl. 9):312.
9. Santy A., Rochat Th., Schoch O.D., Hamacher J. Pulmonary fibrosis with predominant CDg lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. Eur Respir J 1997;10:2907–12.
10. Targoff J.N., Amett F.C. Clinical manifestation in patients with antibody to PL-12 antigen. Am J Med 1990;88:241–51.
11. Chung L., Genovese M.C., Fiorentino D.F. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. Arch Dermatol 2007;143:763–7.
12. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях. Науч-практич ревматол 2007;1:4–8.
13. Vandenbroucke E., Grutters J.C., Altenburg J. et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Received: 27 October 2008, Accepted: 5.
14. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб. Совр ревматол 2009;4:67–75.
15. Соловьев С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ. Науч-практич ревматол 2008;1(Прил.):3–10.
16. Sem M., Molberg O., Lund M.B., Gran J.T. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome—a retrospective case series. Rheumatology Advance Access pub. June 16, 2009. Rheumatology 2009; 1 of 4.
17. Fernandez R.R., Rubio C.J., Sanchez D.C. et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. Clin Exp Rheumtol 2009;27:1015–22.
18. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis. An open-label pilot study. Arthr Rheum 2005;52(2):601–7.
19. Frikha F., Rigolet A. Rheumatology advance access published. Letter to the Editor (case report). Rheumatology 2009;23:20.
20. Brulhart L., Waldburger J.M., Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:974–5.
21. Whelan B.R., Isenberg D.A. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. Rheumatology 2009;48:594–5.
22. Vally R., Casciola-Rosen L., Hong G. et al. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-SRP recognition particle antybodies: a case series. Arthr Care Res 2010;62(9):1328–34.
23. Sanchez-Ramon S., Ravell J.C., de la Torre I. Long-term remission of severe refractory dermatopolymyositis with a weekly-scheme of immunoglobulin followed by rituximab therapy. Rheumatol Int 2009;10:1007.
24. Dinh H.V., McCormack C., Hall S. et al. Rituximab for treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. J Am Acad Dermatol 2007;52:601–7.
25. Mok C.C., Hol Y., To C.H. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label. Prospective study. J Rheumatol 2007;34:9.
26. Cooper M.A., Willingham D.L., Brown D.E. et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis. A report of four pediatric patients. Arthr Rheum 2007;56(9):3107–11.
27. Noss E.H., Hausner-Sypek D.L., Weinblatt M.E. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 2006;33(5):1021–6.
28. Lambotte O., Kotb R., Maigne G. et al. Efficacy of Rituximab in refractory polymyositis. J Rheumatol 2005;32:1369–70.
29. Haroon M., Devlin J. Rituximab as a first-line agent for the treatment of dermatomyositis. Rheumatol Int 2010; 1007/s 00296-010-1457-6.
30. Hengstman G., van den Hoogen F., van Engelen B.G.M. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations Expert Opinion. Pharmacother 2009;10(7):1183–90.
31. Mahler E.A.M., Blom M. et al. Rituximab treatment with refractory inflammatory myopathies. Rheumatolog Advans Access published. May13, 2011;1–8.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ — ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 11 Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Возможности применения ритуксимаба

Т.В. Бекетова

Системные васкулиты (СВ), в основе которых лежит некротизирующий воспалительный процесс в сосудах среднего и малого калибра, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к наиболее распространенным заболеваниям из группы первичных СВ.

За последние десятилетия представления о СВ претерпели существенные изменения. Важным этапом стало обнаружение в 1985 г. F. van der Woude и соавт. [1] отчетливой связи между продукцией АНЦА и гранулематозом Вегенера (ГВ). Благодаря последующему подтверждению патогенетического потенциала этих аутоантител была модифицирована классификация системных васкулитов и в клиническую практику вошло понятие «АНЦА-ассоциированный системный васкулит» (АНЦА-СВ), объединяющее ГВ, микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа–Строс (ЧС) [2–4] (табл. 11.1). Поскольку классификация СВ основывается на патоморфологической характеристике, в 2011 г. ведущими экспертами была обоснована замена названия ГВ альтернативным термином «гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)» [5]. Классификационные критерии ГВ и синдрома ЧС, предложенные в 1990 г. Американской коллегией ревматологов (ACR), повсеместно используются до настоящего времени [6, 7] (табл. 11.2).

В основе АНЦА-СВ лежит некротизирующий воспалительный процесс в стенке сосудов, распространенность которого может варьировать в зависимости от нозологической формы. При ГВ и синдроме ЧС воспаление развивается в сосудах как малого, так и среднего калибра. При МПА преимущественно поражаются сосуды микроциркуляции.

Важной отличительной чертой ГВ является формирование гигантоклеточных некротизирующих гранулем в исходе деструктивно-продуктивных васкулитов. Для синдрома ЧС характерны эозинофильный гранулематоз и васкулит с эозинофилами в экстраваскулярном пространстве, что сочетается с периферической эозинофилией. При МПА некротизирующее поражение сосудов микроциркуляции не сопровождается гранулематозной воспалительной реакцией.

Несмотря на имеющиеся различия, отдельные нозологические формы АНЦА-СВ объединяет сходство морфологических изменений в почках в виде сегментарного фибриноидного некроза со склонностью к образованию экстракапиллярных «полулуний». При этом в ткани почки иммунные отложения отсутствуют (так называемый малоиммунный гломерулонефрит) [3, 8]. Именно с экстракапиллярной пролиферацией и образованием «полулуний» в подавляющем большинстве клубочков связана склонность АНЦА-ассо-

Таблица **11.1**

Классификация системных васкулитов (EULAR, 2009)

Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра: – пурпура Шенлейна–Геноха – эссенциальный криоглобулинемический васкулит **– микроскопический полиангиит**	
Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра: **– гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом*)** **– синдром Черджа–Строс**	АНЦА-ассоциированные
Преимущественное поражение сосудов среднего калибра: – узелковый полиартериит – болезнь Кавасаки	
Преимущественное поражение сосудов крупного калибра: – височный артериит – артериит Такаясу	
Сочетанные состояния: – болезнь Бехчета – облитерирующий тромбангиит	

Примечание. * Изменение внесено в 2011 г. [5].

Таблица **11.2**

Заболевания из группы АНЦА-СВ

Нозологическая форма	Определение	Классификационные критерии (ACR, 1990)
Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом)	Гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы и артерии) с частым развитием некротизирующего ГН	*Требуется не менее 3 критериев:* 1. Изменения в анализах мочи (гематурия и/или значимая протеинурия) 2. Гранулематозное воспаление при биопсии 3. Воспаление придаточных пазух носа 4. Стеноз подскладочного пространства гортани, трахеи и/или эндобронхиальный стеноз 5. Изменения в легких при рентгенографии или КТ 6. Наличие антител к ПР 3 или АНЦА с цитоплазматическим свечением при НИФ
Синдром Черджа–Строс	Эозинофильное и гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра, сочетающиеся с астмой и эозинофилией	*Требуется не менее 4 критериев:* 1. Астма 2. Эозинофилия >10% 3. Множественный мононеврит или полинейропатия 4. Мигрирующие легочные инфильтраты 5. Патология гайморовых пазух 6. Периваскулярная инфильтрация эозинофилами при биопсии
Микроскопический полиангиит	Некротизирующий васкулит с поражением преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы или артериолы, но возможно вовлечение мелких и средних артерий), отсутствием (или малым количеством) иммунных депозитов в тканях, с частым развитием некротизирующего ГН и легочного капиллярита	*Не разработаны*

циированного гломерулонефрита (ГН) к быстропрогрессирующему течению (БПГН). Более половины всех случаев БПГН составляют больные АНЦА- ассоциированным малоиммунным ГН, по современной классификации соответствующим III типу БПГН.

АНЦА характеризуются высокой чувствительностью для ГВ и МПА (81–85%), специфичность при использовании двух методов определения, непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФМ), достигает 98% [9]. Определение в сыворотке крови АНЦА прежде всего имеет значение в качестве диагностического маркера, в отсутствие клинической активности чувствительность АНЦА снижается до 60–70%. Предиктивная ценность этих антител для мониторирования активности васкулита до настоящего времени не выяснена окончательно [10, 11].

Наибольшее значение имеют АНЦА с эпитопной специфичностью к протеиназе 3 (ПР 3) и миелопероксидазе (МПО), которые обладают неодинаковой клинической значимостью [12]. Так, антитела к ПР 3 высоко специфичны для ГВ. У больных МПА примерно с одинаковой частотой выявляют антитела к ПР 3 и к МПО [6, 13–16]. МПА, ассоциированный с гиперпродукцией антител к ПР 3, является наиболее тяжелым клиническим вариантом АНЦА-СВ (табл. 11.3) с выраженной склонностью к развитию БПГН (40%) и высоким риском легочного кровотечения (20%), которое в каждом втором случае становится фатальным.

При синдроме ЧС гиперпродукцию АНЦА обнаруживают не во всех случаях (у 35–40%), преимущественно со специфичностью к МП [13–15, 17]. При этом между АНЦА-негативным и АНЦА-ассоциированным вариантами синдрома ЧС выявляют морфологические различия: признаки некротизирующего васкулита в 2 раза чаще определяются при наличии АНЦА, в то же время частота обнаружения инфильтрации эозинофилами и гранулематозной воспалительной реакции сходна [18].

При АНЦА-ассоциированном синдроме ЧС отмечена высокая частота HLA-DRB4, в то же время у больных АНЦА-негативным вариантом этого заболевания выявляют вариабельность гена *IL 10* [19]. Для ГВ и МПА также имеются доказательства влияния генетических факторов. Так, среди японцев установлена достоверная связь между HLA-

Таблица **11.3**

Частота тяжелых клинических проявлений у больных ГВ, с синдромом ЧС и МПА с различной эпитопной специфичностью АНЦА (n=123)

Клинические проявления	ГВ анти-ПР 3, % (n=76)	МПА анти-ПР 3, % (n=20)	МПА анти-МПО, % (n=14)	ЧС анти-МПО, % (n=13)
Лихорадка	67	75	50	**85**
Потеря массы тела	24	30	**64**	31
Снижение слуха	**53**	10	29	8
Стеноз гортани	**18**	0	0	0
Слепота	11	5	7	8
Легочное кровотечение	4	**20**	7	0
Креатинин >250 мкмоль/л	7	**45**	29	15
БПГН	4	**40**	14	8
Периферическая нейропатия	22	25	14	**62**

DRB1*0901- DQB1*0303 и риском развития МПА [20]. В Европе увеличение риска гранулематозного заболевания связано с наличием HLA-DPB1*0401 [21]. К гиперпродукции антител к ПР 3 предрасполагают аллель PTPN 22 620W и дефект аллели, кодирующей α1-антитрипсин, основной ингибитор ПР 3 [21, 22]. Показано, что выраженность экспрессии на мембране нейтрофилов ПР 3 и МПО, с которыми реагируют АНЦА, генетически детерминирована и не зависит от возраста [23–25].

Таким образом, сосудистое повреждение, ассоциированное с АНЦА, реализуется в условиях индивидуальных реакций конкретного пациента, генотипически и фенотипически обусловленных, что может объяснять имеющиеся различия патоморфологии среди отдельных нозологических форм и вариабельность клинического течения.

Клинические особенности в первую очередь определяются калибром и локализацией вовлеченных сосудов, специфичностью антител, особенностями тканевого реагирования в бассейне поражения, в связи с чем проявления АНЦА-СВ могут значительно варьировать: протекать как генерализованное заболевание с тяжелой полиорганной патологией или ограничиваться локальным процессом с изолированным поражением органов верхних дыхательных путей (ВДП) и/или глаз [18, 26–29].

Локальная форма преимущественно наблюдается среди больных ГВ, частота ее достигает 38% [30]. С другой стороны, АНЦА-СВ может ограничиваться изолированным поражением сосудов клубочков почки (так называемый идиопатический малоиммунный ГН).

Развернутую клиническую картину АНЦА-СВ прежде всего определяет триада поражения органов с вовлечением ВДП, легких и почек (табл. 11.4).

Таблица **11.4**

Частота поражения различных органов при АНЦА-СВ по данным когортных исследований

Пораженные органы, заболевания	ГВ, %		МПА, %		Синдром ЧС, %	
	Reinhold-Keller [28] (n=155)	собственное наблюдение (n=76)	Guillvevin [27] (n=85)	собственное наблюдение (n=48)	Sable-Fourtassou [18] (n=112)	собственное наблюдение (n=13)
ЛОР-органы	**93**	**99**	**–**	**75**	**83**	**62**
Астма	–	–	–	–	**100**	**77**
Легкие	**54**	**71**	**35**	**77**	**73**	**77**
Почки	**54**	**63**	**69**	**94**	**16**	**69**
Суставы	25	58	51	71	37	54
Кожа	23	37	73	67	52	69
Сердце	13	12	20	17	35	15
Желудочно-кишечный тракт	–	5	31	13	32	8
ЦНС	–	3	12	6	9	23
Периферическая нервная система	20	22	58	29	72	62
АНЦА+	84	100	75	100	38	100

Поражение ВДП характеризуется некротическим ринитом, синуситом, вовлечением органа слуха и гортани (с формированием при ГВ подскладочной гранулемы) [31]. Для синдрома ЧС свойственно развитие в дебюте аллергического полипозного ринита и синусита [16, 32].

Общей особенностью поражения легких при АНЦА-СВ является нередко асимптомное течение даже при тяжелом поражении, что отмечается в каждом пятом случае ГВ. При МПА легочное кровотечение способно развиться внезапно, единственным признаком альвеолита, помимо рентгенологических изменений, может быть быстрое снижение уровня гемоглобина вследствие геморрагии в ткань легкого [33].

Поражение почек при АНЦА-СВ более свойственно больным МПА, чем с синдромом ЧС или ГВ. ГН при МПА протекает наиболее тяжело: более чем у 60% отмечают снижение азотовыделительной функции, у каждого третьего пациента развивается БПГН.

Среди других клинически значимых проявлений, ГВ отличает особое поражение органа зрения с формированием ретроорбитальной гранулемы (25%). Патология периферической нервной системы характеризуется развитием асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита и в первую очередь свойственна синдрому ЧС (62%). Поражение желудочно-кишечного тракта с развитием ишемических язв желудка, кишечника и риском кровотечения преимущественно диагностируют при синдроме ЧС и МПА (8–32%). Разнообразное поражение сердца прежде всего свойственно синдрому ЧС (15–35%) и связано с эозинофилией и высвобождением эозинофильных кардиотоксичных протеинов [34].

Таким образом, клиническое течение АНЦА-СВ характеризуется тяжелой полиорганной патологией, требующей быстрого вмешательства с назначением агрессивной патогенетической терапии [35], поскольку при отсутствии лечения угрожающие жизни состояния, такие как острая почечная недостаточность или дыхательная недостаточность, могут развиваться стремительно.

Без лечения смертность в течение первого года генерализованной формы заболевания достигает 90% [18]. При локальных формах ГВ, несколько более благоприятных в отношении общего прогноза, наблюдаются такие тяжелые осложнения, как потеря зрения вследствие ретроорбитальной гранулемы или неврита зрительного нерва (у 20%), глухота при поражении органа слуха (у 10%) или стеноз гортани при прогрессировании подскладочной гранулемы (у 50%).

Лечение АНЦА-СВ

Внедрение в 70-е годы XX в. в клиническую практику циклофосфамида (ЦФ) трансформировало АНЦА-СВ из острых, быстропрогрессирующих, фатальных состояний в хронические рецидивирующие болезни [36].

Современная схема индукционной терапии АНЦА-СВ включает проведение внутривенного пульсового введения глюкокортикоидов (ГК) и ЦФ с последующим назначением высоких доз преднизолона (ПЗ) перорально в сочетании с ЦФ в виде повторных внутривенных пульсовых введений или перорально в течение 6–12 мес [7] (табл. 11.5).

При назначении ЦФ смертность в течение 1-го года снижается до 15%. Согласно результатам длительных наблюдений, при использовании патогенетической терапии 5-летняя выживаемость больных АНЦА-СВ составляет 65% [29]. Несмотря на то что выживаемость в течение 1-го года среди различных форм АНЦА-СВ сходна (83–86%), 5-летняя выживаемость ниже у больных МПА (45%) в сравнении с ГВ или синдромом ЧС (76 и 68% соответственно) [29, 37, 38]. При синдроме ЧС в отсутствие нефропатии 5-летняя выживаемость достигает 97% [15].

Таблица **11.5**

Стандартная схема патогенетического лечения АНЦА-СВ [7]

Этап лечения	Уровень доказательности/ сила рекомендации	Препараты
Индукционная терапия (дебют АНЦА-СВ, тяжелое обострение)	ГВ, МПА: 1А/А Синдром ЧС: 1В/А	**Циклофосфан:** внутрь 2 мг/кг/сут (не более 200 мг/сут) или внутривенное пульсовое введение 15 мг/кг (не более 1 г) через 2 нед, трижды, далее каждые 3 нед (3–12 мес). При повышении сывороточного креатинина или пожилом возрасте пациента используют более низкие дозы **Метипред:** внутривенное пульсовое введение (не более 1 г) 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь 1 мг/кг/сут (не более 80 мг) 3 нед (дальнейшее снижение на 25% каждые 4 нед до 10 мг/сут)
	БПГН: 1В/А	**Плазмаферез:** при прогрессирующем снижении функции почек или геморрагическом альвеолите, осложненном легочным кровотечением, в сочетании с терапией иммунодепрессантами
Поддерживающая терапия (⩾24 мес)		**Преднизолон:** 5–10 мг/сут в сочетатнии с цитостатиком
	1В/А	**Азатиоприн:** 2 мг/кг/сут. Через год возможно снижение дозы до 1,5 мг/кг/сут
	1В/В	**Лефлуномид:** 20–30 мг/сут
	2В/В	**Метотрексат:** 20–25 мг/нед. Назначают при локальном ГВ

Несмотря на используемое в настоящее время лечение, у подавляющего числа (86%) пациентов имеются серьезные необратимые осложнения, обусловленные течением заболевания, наблюдается высокая частота побочных эффектов ЦФ и ГК (42%) [28–30, 39, 40].

Еще в начале 90-х годов XX в. было обращено внимание на высокую смертность от осложнений комбинированного лечения ЦФ и ГК. Только за первый год стандартной терапии серьезные побочные явления развиваются у 25% пациентов [41]. Около 1/3 от общего числа летальных исходов ГВ составляют побочные эффекты длительной терапии ЦФ, и в первую очередь инфекции. Инфекционные осложнения и развитие лейкопении являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Кроме того, установлено, что у больных АНЦА-СВ, получающих ЦФ, повышен риск развития лимфом и рака мочевого пузыря [35, 42].

Высокая частота инфекционных осложнений лечения, которая свойственна АНЦА-СВ и, особенно, ГВ, возрастает при увеличении кумулятивной дозы ЦФ. С другой стороны, инфекции, в том числе носительство *Staph. aureus*, провоцируют обострения ГВ [43].

Несмотря на активное патогенетическое лечение, 10% больных АНЦА-СВ рефрактерны к сочетанной терапии ЦФ и ГК, у 35–65% отмечается рецидивирующее течение заболевания, при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах ЦФ. Среди причин недостаточной эффективности ЦФ можно отметить позднюю диагностику и позднее начало лечения, наличие прогностически неблагоприятного варианта течения, не адекватные схемы индукционной терапии, быстрый переход к поддерживающей схеме лечения или прерывание лечения в связи с присоединением инфекционных осложнений.

Было показано, что риск развития обострения выше среди больных ГВ (64%) по сравнению с МПА или синдромом ЧС (35–34%) [26]. Наличие АНЦА с цитоплазматическим типом свечения, преобладание гранулематозных проявлений в клинической картине заболевания повышают риск обострения. Напротив, наличие почечной недостаточности не ассоциируется с развитием рецидивов [44].

С течением времени у больных АНЦА-СВ увеличивается вероятность осложнений от лечения и возрастает риск трансформации в рефрактерный вариант заболевания, что требует назначения альтернативной иммуносупрессивной терапии.

Все это привело к изменению стратегической цели терапии АНЦА-СВ: достижение полной длительной ремиссии с уменьшением числа побочных явлений (в первую очередь инфекционных), а не только увеличение общей и почечной выживаемости, как это было в первые десятилетия применения ЦФ. В 2007 г. изучение и внедрение новых методов лечения, которые могли бы существенно улучшить прогноз АНЦА-СВ, было включено Европейской антиревматической лигой (EULAR) в число приоритетных направлений клинических исследований [45].

Теоретические предпосылки применения анти-В-клеточной терапии при АНЦА-СВ

Выбор лечебной стратегии прежде всего основывается на современных, более детальных, представлениях о механизмах развития и прогрессирования АНЦА-СВ. Начиная

Таблица **11.6**

Подтверждение патогенетической роли АНЦА в экспериментах in vitro

Год	Авторы	Результат эксперимента
1990	Falk R. et al. [46]	АНЦА индуцируют дегрануляцию нейтрофилов. Примирование нейтрофилов ФНО способствует мембранной экспрессии МПО
1992	Ewert B.H. et al. [47] Savage C. et al. [48] Charles L. et al. [49]	Анти-МПО АНЦА способствуют повреждению эндотелиальных клеток нейтрофилами Анти-ПР 3 АНЦА и анти-МПО АНЦА стимулируют цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток Моноциты экспрессируют ПР 3 и МПО и могут быть активированы АНЦА
1994	Csernok E. et al. [23]	ФНО и ИЛ 8 индуцируют транслокацию на мембрану нейтрофилов ПР 3, с последующим связыванием ее с АНЦА
1995	Casselman B. et al. [50]	АНЦА индуцируют секрецию моноцитами МСР 1
1996	Grimminger F. et al. [51]	Анти-ПР 3 АНЦА вызывают секрецию супероксида и лейкотриена 4 нейтрофилами, примированными ФНО
1997	Ralston D. et al. [52]	Моноциты, стимулированные анти-ПР 3 АНЦА, продуцируют ИЛ 8
1998	Sibelius U. et al. [53] Muller Kobold A. et al. [24]	Анти-ПР 3 АНЦА активируют клетки сосудистого эндотелия ПР 3 экспрессируется на мембране нейтрофилов, ее высокая экспрессия ассоциируется с обострением ГВ
1999	Cockwell P. et al. [130]	Нейтрофилы, стимулированные АНЦА, продуцируют ИЛ 8. Дегрануляция нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия вследствие замедления их трансмиграции
2001	Radford D. et al. [54] Taekema-Roelvink M. et al. [55]	АНЦА способствуют адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, активированным ФНО, и трансэндотелиальной миграции АНЦА повышают продукцию эндотелиального МСР 1, усиливают адгезию нейтрофилов к эндотелию с участием ICAM-I
2002	Preston G. et al. [56]	Проапоптозный эффект ПР 3 нейтрофилов
2008	Hoshino A. et al. [57]	Анти-МПО АНЦА стимулируют продукцию ИЛ 17 активированными нейтрофилами

Примечание. MCP 1 – monocyte chemoattractant protein 1.

Таблица **11.7**

Подтверждение патогенетической роли АНЦА на экспериментальных лабораторных моделях

Год	Авторы	Результат эксперимента
1992	Esnalut V. et al. [22]	Модель анти-МПО АНЦА-васкулита при введении $HgCl_2$ крысам
1993	Brouwer E. et al. [58]	Продукция анти-МПО АНЦА у крыс, иммунизированных МПО
1994	Yang J. et al. [59]	Иммунокомплексный ГН у крыс, иммунизированных МПО
1995	Quasim F. et al. [60] Blank M. et al. [61], Tommer Y. et al. [62]	Анти-МПО АНЦА-некротизирующий васкулит кишечника У мышей, иммунизированных человеческими АНЦА, синтезируются антитела к АНЦА и развивается периваскулярная моноцитарная инфильтрация ткани легких и почек
1999	Foucher P. et al. [63]	Внутрисосудистая перфузия лизосомальных ферментов вызывает васкулит, ГН с «полулуниями» и поражение легких
2002	Xiao H. et al. [64]	ГН с «полулуниями» и системный некротизирующий васкулит после внутривенного введения анти-МПО АНЦА иммунодефицитным мышам
2003	Neumann I. et al. [65]	Спонтанное развитие ГН с «полулуниями» и иммунными депозитами, васкулита и анти-МПО АНЦА у мышей SCG/ Kj
2004	Pfister H. et al. [66]	Панникулит, вызванный подкожной инъекцией ФНО, протекал более тяжело у мышей, которым одновременно внутривенно вводили анти-ПР 3. Анти-ПР 3 АНЦА вызывают секрецию супероксида и лейкотриена 4 нейтрофилами, примированными ФНО
2005	Little M. et al. [67] Xiao H. et al. [68]	Экспериментальная модель анти-МПО АНЦА-васкулита у крыс Роль нейтрофилов и макрофагов в повреждении клубочков при анти-МПО ГН у мышей. Деплеция нейтрофилов предотвращает развитие ГН, индуцированного анти-МПО IgG

с 90-х годов XX в. проводились многочисленные экспериментальные исследования как *in vitro*, так и *in vivo* [22–24, 46–68], в результате которых получены подтверждения непосредственной роли в развитии некротизирующего васкулита антител со специфичностью к протеазам первичных гранул нейтрофилов/моноцитов ПР 3 и МПО (табл. 11.6, 11.7).

Патогенетический потенциал АНЦА в первую очередь связан с их способностью напрямую воздействовать на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания посредством Fab2 и Fc-рецепторов с антигенами (ПР 3, МПО), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, что вызывает активацию нейтрофилов с высвобождением кислородных радикалов, протеолитических ферментов, хемокинов. Активированные нейтрофилы являются важным источником цитокина BLyS (B-lymphocyte stimulator), который играет фундаментальную роль в В-клеточной патологии (включая дифференциацию, пролиферацию и продукцию иммуноглобулинов) и обнаруживается в высокой концентрации в крови больных АНЦА-СВ [69, 70].

АНЦА не только увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении сосудистого эндотелия, но и повышают экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками (ЭК): в результате адгезии нейтрофилов и моноцитов к ЭК создаются предпосылки для последующей миграции этих клеток в зону воспаления.

Транслокации ПР 3 и МПО из цитоплазмы на мембрану клетки способствуют цитокины, и в первую очередь фактор некроза опухоли (ФНО). Установлено также, что в присутствии ФНО ПР 3 может экспрессироваться на поверхности ЭК.

Поскольку АНЦА-СВ не является гетерогенным с точки зрения патогенетических механизмов заболеванием, то гиперпродукция антител с опосредованными эффектами – не единственный механизм воспаления и некроза. Системному васкулиту при ГВ и синдроме ЧС сопутствует гранулематозное воспаление. До настоящего времени недостаточно изучены взаимоотношения между гранулематозным процессом и некротизирующим воспалением сосудистой стенки. Не удалось получить в эксперименте на животных модель АНЦА-ассоциированной гранулематозной реакции [71].

Целый ряд эндогенных и экзогенных факторов (HLA-DPB1* 0401, аллель PTPN22 620W*, преморбидное повреждение дыхательного эпителия, присутствующий в полости носа больных ГВ *Staph. aureus* и его суперантигены, ПР 3) могут участвовать в инициировании гранулемы в дыхательных путях и развитии иммунных нарушений [72].

Ведущую роль в формировании гранулематозной воспалительной реакции, несомненно, играют Т-клеточные механизмы. Присутствие провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО) необходимо для реализации патологического потенциала АНЦА. Иммунные нарушения с участием Th1, в первую очередь, свойственны локальному ГВ, в то время как при генерализованном ГВ и синдроме ЧС может преобладать Th2-тип иммунного ответа [73–75]. Центральное значение при ГВ также отводят Th17-клеточным реакциям. В крови больных АНЦА-СВ выявлено повышение уровня ИЛ 17, способствующего нейтрофильной инфильтрации, особенно в легких, и ИЛ 23, ответственного за дифференцировку Th17-клеток [76], которые в кооперации контролируют воспаление и поддерживают структуру гранулемы в легких за счет ограничения гибели нейтрофилов.

Показано, что гранулематозная ткань верхних дыхательных путей содержит скопления нейтрофилов, окруженные антиген-презентирующими клетками, CD4+CD28- эффекторные Т-клетки памяти Th1 типа, CD20 В-лимфоциты, которые оказывают взаимное влияние. Присутствие фокусов CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать антитела к ПР 3, дает основания рассматривать гранулему при ГВ как эктопическую лимфоидную структуру. В свою очередь АНЦА стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов [77].

Таким образом, В-клетки при АНЦА-СВ, вероятно, играют ключевую патогенетическую роль [70, 78–80], являясь предшественниками плазматических клеток, продуцирующих АНЦА, проявляя качества антиген-презентирующих и продуцирующих цитокины клеток.

Все это делает В-клетки перспективной терапевтической мишенью при АНЦА-СВ так же, как и при других аутоиммунных заболеваниях [81], и является основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ) – химерных моноклональных антител к молекуле CD20 В-клеток, который с 1997 г. с успехом применяется в медицине для лечения В-клеточных лимфом [82]. Помимо подавления синтеза антител, обусловленного деплецией В-клеток, в отношении АНЦА-СВ в целом и ГВ в частности, могут быть привлекательны и другие эффекты РТМ, связанные с модуляцией В- и Т-клеточного иммунитета и изменением фенотипа Т-лимфоцитов.

Применение РТМ при АНЦА-СВ

Результаты предварительных исследований в первую очередь были получены у больных ГВ. Первое сообщение о применении РТМ при ГВ рецидивирующего течения, леченного ГК и несколькими цитостатиками, относится к 2001 г. [83]. Впоследствии, начиная с 2005 г., после публикаций об эффективности и безопасности РТМ при системных аутоиммунных заболеваниях, появились исследования РТМ у немногочисленных групп больных АНЦА-СВ, преимущественно ГВ (более 70%), при рефрактерном течении или непереносимости ЦФ. Они продемонстрировали высокую эффективность РТМ (табл. 11.8).

Таблица **11.8**

Эффективность РТМ при АНЦА-СВ по данным предварительных исследований

Авторы	Число больных	Показания к применению РТМ	Предшествующая терапия	Доза и кратность приема РТМ, (месяцы наблюдения)	Эффективность лечения РТМ		
Specks U. et al. [83]	1	Рецидивирующий, противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, АЗА, ММФ, МТ	375 мг/м^2 × 4 (18)	1/1	Ремиссия	Без рецидива
Keogh K. et al. [84]	11	Рефрактерный*/ противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, АЗА, МТ, ММФ, ЭТЦ	375 мг/м^2 × 4 (14)	11/11	Ремиссия – 10 Улучшение – 1	Рецидив 2/11 (7, 12 мес)
Eriksson P. [85]	9	Рефрактерный/ обострение	ГК, ЦФ, АЗА, ММФ	375 мг/м^2 × 2–4 (19)	9/9	Ремиссия – 8 Улучшение – 1	Рецидив 2/9 (12,13 мес)
Omdal R. et al. [86]	3	Рефрактерный/ обострение	ГК, ЦФ, МТ, ММФ, АЗА	375 мг/м^2 × 4 (24)	3/3	Улучшение – 3	–
Gottenberg J. et al. [87]	2	Рефрактерный	ГК, ЦФ, ММФ, МТ, ВВИГ, АЗА, ИНФ	375 мг/м^2 × 3–15 (9, 24)	1/2	Ремиссия – 1	Без рецидива
Bachmeyer C. et al. [88]	1	Рецидивирующий, противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, АЗА	375 мг/м^2 × 4 (12)	1/1	Ремиссия	Без рецидива
Kallenbach M. et al. [89]	1	Рецидивирующий	ГК, ЦФ, ММФ	375 мг/м^2 × 4 (11)	1/1	Ремиссия	Без рецидива
Cheung C. et al. [90]	1	Рефрактерный	ГК, ЦФ, ММФ	1000 мг × 2 (7)	1/1	Ремиссия	Без рецидива
Keogh K. et al. [91]	10	Рефрактерный/ противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, АЗА, МТ	375 мг/м^2 × 4 (18)	10/10	Ремиссия – 10	Рецидив 1/10 (9 мес)
Aries P. et al. [92]	8	Рефрактерный	ГК, ЦФ, МТ, ММФ, ИНФ, ЭТЦ	375 мг/м^2 через 4 нед (18)	3/8	Ремиссия – 2 Улучшение – 1	–
Stasi R. et al. [93]	10	Рефрактерный/ обострение	ГК, ЦФ, АЗА, МТ, ЦсА, ВВИГ	375 мг/м^2 × 4 (33)	10/10	Ремиссия – 9 Улучшение – 1	Рецидив 3/10 (12–24 мес)
Smith K. et al. [94]	11	Рефрактерный	ГК, ЦФ и др.	375 мг/м^2 × 4 (23)	10/11	Ремиссия – 9 Улучшение – 1	Рецидив 6/10 (ср. 16 мес)
Brihaye B. et al. [95]	8	Рефрактерный/ обострение	ГК, ЦФ и др.	375 мг/м^2 × 4 (6–48)	6/8	Ремиссия – 5 Улучшение – 1	Рецидив 1/8 (12 мес)
Henes J. et al. [96]	6	Рефрактерный	ГК, ЛЕФ	375 мг/м^2 × 4 (41)	6/6	Ремиссия – 5 Улучшение – 1	Рецидив 3/6 (18–24 мес)
Garcia Hernandez F. et al. [97]	4	Рефрактерный/ обострение	ГК, ЦФ, ЦсА	375 мг/м^2 × 4 (12)	1/4	Ремиссия – 1	–
Tamura N. et al. [98]	2	Рефрактерный	ГК, ЦФ, МТ, ЦсА	375 мг/м^2 × 4 (6–13)	2/2	Ремиссия – 2	Без рецидива
Minami R. et al. [99]	1	Рефрактерный	ГК, ЦФ, ЦсА, ВВИГ	375 мг/м^2 × 4 (14)	1/1	Ремиссия	Без рецидива
Seo P. et al. [100]	8	Рефрактерный/ противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, МТ	375 мг/м^2 × 4 (5–42)	8/8	Ремиссия – 8	Рецидив 5/8 (16 мес)
Sanchez-Cano D. et al. [101]	4	Рефрактерный/ противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, МТ, АЗА	375 мг/м^2 × 4 (20)	2/4	Ремиссия – 4	Без рецидива

Продолжение табл. **11.8**

Авторы	Число больных	Показания к применению РТМ	Предшествующая терапия	Доза и кратность приема РТМ, (месяцы наблюдения)	Эффективность лечения РТМ		
Pepper R. et al. [102]	2	Рефрактерный	ГК, ЦФ, ВВИГ	375 мг/м^2 × 4 (3–9)	2/2	Ремиссия – 2	Без рецидива
Martinez Del Pero M. et al. [103]	34	Рефрактерный локальный вариант	ГК, ЦФ и др.	375 мг/м^2 × 4 или 1000 мг × 2 (25)	34/34	Ремиссия – 25 Улучшение – 9	Рецидив 2/34 (15 мес)
Lovric S. et al. [104]	15	Рефрактерный	ГК, ЦФ, АЗА, МТ, Д, ЦС, ИНФ, ЭТЦ	375 мг/м^2 × 4 (15)	14/15	Ремиссия – 6 Улучшение – 8	Рецидив 3/14 (7–14 мес)
Taylor S. et al. [105]	10	Рефрактерный	ГК, ЦФ, АЗА, ММФ, МТ, ВВИГ, ингибиторы ФНО α	1000 мг × 2 (12)	10/10	Ремиссия – 4 Улучшение – 6	Без рецидива
Oristrell J. et al. [106]	2	Рефрактерный, противопоказан ЦФ	ГК, ЦФ, АЗА, ВВИГ, ИНФ	375 мг/м^2 × 4 (28)	2/2	Ремиссия – 2	Без рецидива
Avshovich N. et al. [117]	1	Рефрактерный	ГК, ЦФ, МТ, АЗА	500 мг × 4 (9)	1/1	Ремиссия – 1	Без рецидива
Saech J. et al. [107]	1	Рефрактерный	ГК, ЦФ, ММФ	–	1/1	Ремиссия – 1	–
Мухин Н.А. и соавт. [111]	11	Тяжелое течение/ рефрактерный	ГК, ЦФ, АЗА, МТ, ММФ	200–700 мг × 4–7 (15)	11/11	Ремиссия – 7 Улучшение – 4	Рецидив 4/11 (6–45 мес)
Губарь Е.Е. и соавт. [110]	1	Рецидивирующий	ГК, ЦФ, ГЦАФ	500 мг × 4 (2)	1/1	Ремиссия – 1	–
Cartin-Ceba R. et al. [108]	3	Активная стадия	ГК	375мг/м^2 × 4 (12)	3/3	Ремиссия – 3	Рецидив 1/3 (6 мес)
Всего	n=179				93%	Ремиссия – 129/179 (72%) Улучшение – 37/179 (21%) Без эффекта – 13/179 (7%) Рецидивы – 33/146 (23%)	

Примечание. АЗА – азатиоприн, ММФ – микофенолата мофетил, МТ – метотрексат, ЦсА – циклоспорин А, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, Д – деоксиспергуалин, ИНФ – инфликсимаб, ЛЕФ – лефлуномид, ЭТЦ – этанерцепт, ГЦАФ – гранулоцитаферез. *Рефрактерное течение: увеличение активности или отсутствие положительной динамики при остром течении васкулита после 4 нед стандартной терапии, или плохой ответ на стандартную терапию (BVAS <50%) в течение 6 нед лечения, или хроническое персистирование активности в течение более чем 12 нед терапии.

Как правило, использовали схему 4-кратного еженедельного внутривенного введения препарата в дозе 375 мг/м^2, реже введение 1 г дважды с интервалом в 2 нед.

Суммируя результаты доступных сообщений, при назначении РТМ в общей сложности 179 больным АНЦА-СВ ремиссия или клиническое улучшение наблюдались у 93% при хорошем профиле безопасности лечения [83–111]. У больных рефрактерным ГВ в результате лечения РТМ отмечается уменьшение гранулематозной ткани в органах ВДП и полостей распада в легких [106, 112]. Имеются сообщения об эффективном и безопасном применении РТМ для лечения АНЦА-СВ у пациентов детского возраста [113].

Наиболее частыми побочными явлениями были инфузионные реакции (41%), в том числе гриппоподобное состояние и одышка. Сообщалось о возможности образования антихимерных антител (у 2/8 больных АНЦА-СВ) [94].

Рецидивы были зафиксированы у 23% больных (33/146) через 6–45 мес после первого курса РТМ и в большинстве случаев хорошо контролировались повторным введени-

ем препарата. Отмечено, что повторное введение РТМ при недостаточном эффекте после первого курса лечения способствовало достижению полной ремиссии.

В 2009 г. опубликованы итоги крупного многоцентрового клинического исследования РТМ у 65 больных рефрактерным АНЦА-СВ (табл. 11.9), в котором пациенты были прослежены в течение 20 мес [114]. Через 6 мес от начала лечения у 98% наблюдалось снижение клинической активности заболевания, у 75% достигнута полная ремиссия, в среднем через 2 мес (1–5 мес). У 62% больных была возможна отмена сопутствующей иммуносупрессивной терапии.

Возобновление CD20 В-клеток в циркуляции наблюдалось у 44%, в среднем через 11 мес (6–37 мес) после последнего введения РТМ. У 28 из 49 (57%) заболевание рецидивировало после ремиссии, индуцированной первым курсом РТМ, в среднем через 11 мес (4–37 мес). Предикторы развития обострения выявлены не были. При анализе эффективности двух схем введения РТМ, 4-кратно 375 мг/м^2 или двукратно 1000 мг, различия также не установлены.

При повторном назначении 2–6 курсов РТМ 38 больным (27 – по поводу клинического обострения, 5 – при недостаточном клиническом эффекте, 6 – превентивно при появлении в циркуляции В-клеток или планово через 6 мес) ремиссия констатирована у 84%, в среднем через 1,5 мес (1–4 мес), и во всех случаях поддерживалась деплеция В-клеток.

В этом исследовании инфекционные осложнения были зафиксированы у 24% больных в среднем через 8 мес от начала лечения (0,5–49 мес), один пациент погиб при прогрессировании АНЦА-СВ, в двух случаях отмечена кратковременная неосложненная нейтропения.

В 2010 г. были представлены данные двух национальных регистров по применению РТМ у больных с аутоиммунными заболеваниями – GRAID (**G**erman Registry **R**ituximab in **A**uto**I**mmune **D**iseases) и BIOGEAS (agentes **BIO**logicos **G**rupo de estudio de **E**nfermedades **A**utoinmune**S**) [115, 116]. BIOGEAS обобщил данные 19 больных АНЦА-СВ, при этом полная ремиссия наблюдалась у 53%, улучшение – у 16%, лечение было не-

Таблица **11.9**

Результаты многоцентрового исследования РТМ у 65 больных АНЦА-СВ [114]

Доза РТМ, (месяцы наблюдения)	Число больных и диагноз	Показания к применению РТМ	Предшествующая терапия		Эффективность лечения РТМ*	
375 мг/м^2 4 раза каждую 1 нед (17)	26 (ГВ – 16, МПА – 6, синдром ЧС – 2)	26 – дебют или тяжелое обострение	ЦФ (ср. 24 г), ГК, АЗА, МТ, ММФ, ЦС, Д, ВВИГ, анти-ФНО α	64/65 98%	*Первый курс РТМ:* Ремиссия – 49 (75%) Улучшение – 15 (23%) Без эффекта – 1** (2%) *Повторные курсы РТМ:* Ремиссия – 84%	Рецидив – 28/ 49 (11,5 мес)
1000 мг дважды каждые 2 нед (21)	32 (ГВ – 26, МПА – 4, синдром ЧС – 2, неуточнен 1)	23 – дебют или тяжелое обострение 9 – персистирующее				
Другие схемы (21)	7 (ГВ – 4, неуточнен – 3)	6 – дебют или тяжелое обострение 1 – персистирующее				

Примечание. * – В группах с различным режимом дозирования получены сходные результаты. ** – У пациента с ретроорбитальной гранулемой.

эффективно у 31%, не отмечено преимуществ в сравнении с другими группами. В свою очередь, регистр GRAID представил данные о применении РТМ у 58 больных АНЦА-СВ: полная ремиссия была достигнута у 40%, неполная ремиссия – у 53%, эффект отсутствовал лишь у 7%, что было лучше, чем в группах системной красной волчанки (СКВ) и дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ) – 19 и 24% соответственно.

Таким образом, в результате предварительных исследований продемонстрирована высокая эффективность и безопасность РТМ у больных рефрактерным АНЦА-СВ. Менее оптимистичные результаты применения РТМ в отдельных исследованиях можно связывать с увеличением интервалов между инфузиями, использованием редуцированного курса РТМ или отсутствием сопутствующего лечения высокими дозами ГК [92, 111]. Кроме того, у некоторых больных с поражением орбиты (особенно при длительном анамнезе) не отмечалось регресса ретроорбитальной гранулемы, несмотря на улучшение со стороны других проявлений ГВ, снижение АНЦА, деплецию В-клеток и уменьшение потребности в иммуносупрессивных препаратах [92, 95, 114]. Обобщая отдельные доступные клинические наблюдения применения РТМ у больных ГВ с ретроорбитальной гранулемой, лечение было неэффективно в 7 из 28 случаев (25%) [86, 92, 95, 98–100, 103, 105, 114, 117]. В то же время еще в одном исследовании, проведенном у 34 больных локальным ГВ, была продемонстрирована высокая (100%) эффективность РТМ, в том числе у больных с ретроорбитальной гранулемой (4/5 – полная ремиссия, 1/5 – улучшение) [103].

Снижение клинической активности васкулита и подавление гиперпродукции АНЦА обычно наблюдаются через несколько месяцев после начала терапии РТМ. Продолжительность эффекта от лечения достигает 12–16 мес. В большинстве случаев развитие ремиссии сопровождается истощением В-клеток, а рецидивы происходят при возобновлении в циркуляции В-клеток и гиперпродукции АНЦА, как правило, в период от 6 до 8 мес после введения РТМ. Имеется описание случая обострения ГВ после ремиссии, индуцированной РТМ, которое развилось на фоне стойкой деплеции В-клеток, но при морфологическом исследовании в пораженных тканях присутствовали CD20+ В-клетки [118].

Достижение полной ремиссии возможно даже при сохраняющейся гиперпродукции АНЦА или, напротив, при отсутствии этих антител перед началом лечения [92, 99, 107], что можно объяснять многообразием механизмов действия моноклональных антител к CD20 В-клеткам, включая эффекты, связанные с модуляцией В- и Т-клеточного иммунитета и изменением фенотипа Т-лимфоцитов.

При анализе опубликованных сообщений создается впечатление о меньшей эффективности РТМ у больных ГВ, предварительно леченных ингибиторами ФНО α: в общей сложности среди 21 пациента полная ремиссия диагностирована только у 43%, у половины больных назначение РТМ было неэффективно или наблюдалось ухудшение (табл. 11.10) [84, 87, 92, 95, 104–106].

Поскольку клинический эффект РТМ отсрочен на несколько месяцев, актуальным вопросом становится назначение сопутствующего лечения, особенно больным, рефрактерным к ЦФ или имеющим противопоказания к его назначению. Кроме того, использование сочетанной терапии может снижать вероятность образования антихимерных антител и тем самым существенно увеличивать безопасность лечения РТМ.

Создается благоприятное впечатление о перспективах применения микофенолата мофетила (ММФ), который способен влиять на ключевые этапы патогенеза АНЦА-СВ и, как правило, хорошо переносится [119]. Обобщая имеющиеся разрозненные сообщения, включающие 24 пациента с ГВ, МПА или синдромом ЧС, сочетанная индукционная терапия РТМ и ММФ способствовала полной ремиссии у 83% больных и была неэффективна лишь в одном случае ГВ (табл. 11.11, рис. 11.1, с. 336) [85, 87–90, 92, 94, 95, 105–107].

Таблица **11.10**

Результаты лечения РТМ у больных ГВ, получавших ранее ингибиторы ФНО α

Авторы	Клинические проявления	Предшествующая терапия	Результат лечения РТМ – динамика BVAS и титра АНЦА
Aries P. et al. [92]	1. ВДП, Г	ЦФ, ИНФ	**Без эффекта** (BVAS 6→6, АНЦА 64→64)
	2. ВДП, Г	МТ, ИНФ	**Ухудшение** (BVAS 8→10,АНЦА128→128)
	3. ВДП, Г	ЦФ, ИНФ	Улучшение (BVAS 10→7,АНЦА 32→32)
	4. ВДП, Г	ЦФ, ИНФ	**Без эффекта** (BVAS 7→7, АНЦА 128→128)
	5. ВДП, Г	ЦФ, ИНФ	**Без эффекта** (BVAS 9→9, АНЦА 128→128)
	6. ВДП, Л	ЦФ, ИНФ	Ремиссия (BVAS 9→0, АНЦА 128→128)
	7. ВДП, Л, П, К	ЛЕФ, ЭТЦ	**Ухудшение** (BVAS 6→11, АНЦА 128→64)
	8. ВДП, Л, П, С	ММФ, ЭТЦ	Ремиссия (BVAS 5→0, АНЦА 128→128)
Gottenberg J. et al. [87]	1. ВДП, Л	ЦФ, АЗА, МТ, ИНФ	**Без эффекта** (АНЦА +→положит.)
	2. ВДП, К	ЦФ, ММФ, АЗА, ВВИГ, ИНФ	Ремиссия (АНЦА +→отр.)
Keogh K. et al. [84]	1. ВДП, П, С	ЦФ, ЭТЦ	Ремиссия (BVAS 6→0, АНЦА +→снижение)
	2. П, К, С	ЦФ, АЗА, ЭТЦ	Ремиссия (BVAS 5→0, АНЦА +→снижение)
Brihaye B. et al. [95]	1. ВДП, Г, К	ЦФ, АЗА, ММФ, ВВИГ, ИНФ	Ремиссия (BVAS 13→0, АНЦА +→отр.)
	2. ВДП, Л, ПНС	ЦФ, ММФ, МТ, ВВИГ, ИНФ	Улучшение (BVAS 19→3, АНЦА 0→0)
	3. ВДП, Г, ЦНС	ЦФ, АЗА, МТ, ВВИГ, ЭТЦ	**Без эффекта** (BVAS 4→4, АНЦА +→положит.)
	4. Г	ЦФ, АЗА, МТ, ВВИГ, ИНФ, ЭТЦ	**Без эффекта** (BVAS 4→4, АНЦА +→отр.)
Lovric S. et al. [104]	1.	ЦФ, АЗА, Д, ЦС, ИНФ	Улучшение (BVAS 20→5, АНЦА→отр.)
	2.	ЦФ, МТ, ЭТЦ	Улучшение (BVAS 12→1, АНЦА→отр.)
Oristrell J. et al. [106]	1. ВДП, Л	ЦФ, АЗА, ММФ, ВВИГ, ИНФ	Ремиссия (BVAS 10→0, АНЦА 45→6)
Taylor S. et al. [105]	1. ВДП, П, Г	ЦФ, АЗА, МТ, ММФ, анти-ФНО α	Ремиссия (BVAS →0, АНЦА +→снижение)
	2. ВДП, Г	ЦФ, АЗА, МТ, ММФ, анти-ФНО α	Ремиссия (BVAS →0, АНЦА +→снижение)
Всего		n=21	Ремиссия – 9/21 (43%) Улучшение – 4/21 (19%) Без эффекта/ ухудшение – 8/21 (38%)

Примечание. Здесь и в табл. 11.11: Г – глаза, Л – легкие, П – почки, С – суставы, К – кожа, ПНС – периферическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система, BVAS – Бирмингемский индекс клинической активности.

Приводим клиническое наблюдение в качестве иллюстрации возможностей лечения РТМ у больного с длительным анамнезом тяжелого рефрактерного ГВ.

У пациента 23 лет в сентябре 1991 г. появились лихорадка 38,5 °С, выраженная общая слабость, миалгии, сукровичные выделения из носа, сухой кашель. Госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева. При риноскопии – картина язвенно-некротического ринита, при рентгенографии – затемнение в правой гайморовой пазухе, изменения в легких в виде двусторонних инфильтратов с распадом. СОЭ 45 мм/ч, лейкоцитоз 14 · 10^9/л, тромбоцитоз 540 · 10^9/л, мочевой синдром (протеинурия 1,3 г/л, эр. 50–60) с сохранной функцией почек, СРБ 2+, при НИФ обнаружены АНЦА с цитоплазматическим типом свечения в титре 1/64.

На основании типичной клинической картины, результатов биопсии слизистой оболочки носа, наличия гиперпродукции АНЦА диагностирован ГВ. В результате лечения перорально ЦФ 1,5 мг/кг/сут, ПЗ 60 мг/сут исчезли инфильтраты в легких, лихорадка, миалгии, СОЭ 8 мм/ч, не определялись АНЦА.

Через 3 мес на фоне снижения дозы ЦФ до 1 мг/кг/сут, ПЗ до 15 мг/сут развилось обострение ГВ: неврит ветвей левого тройничного нерва, правосторонний эписклерит, нараста-

Таблица **11.11**

Результаты сочетанного лечения РТМ и ММФ у больных рефрактерным АНЦА-СВ

Авторы	Диагноз (клинические проявления)	Предшествующее лечение (кумулятивная доза ЦФ, г)	Дозы ММФ, ПЗ	Результат лечения
Aries P. et al. [92]	1. ГВ (ВДП, Л, П, С)	ЦФ (163), ММФ, ПЗ, ЭТЦ	ММФ 2 г ПЗ 10 мг	Ремиссия
Eriksson P. [85]	1. МПА (ВДП, К, П, ПНС)	ЦФ	ММФ ПЗ 40 мг	»
	2. ГВ (ВДП, П, С, ПНС)	ЦФ, ММФ	ММФ ПЗ 25 мг	»
	3. ГВ (Л, ПНС)	ЦФ	ММФ ПЗ 20 мг	»
	4. ГВ (ВДП, С, К, П)	ЦФ, АЗА, ММФ, ПФ, сиролимус	ММФ ПЗ 7,5 мг	»
	5. ГВ (ВДП, Л)	ЦФ, АЗА	ММФ ПЗ 15 мг	»
Gottenberg J. et al. [87]	1. АНЦА-СВ (ВДП, К)	ЦФ, ММФ, АЗА, ВВИГ, ИНФ	ММФ ПЗ 5 мг	Улучшение
Kallenbach M. et al. [89]	1. АНЦА-СВ	ЦФ, ММФ	ММФ ПЗ	Ремиссия
Bachmeyer C. et al. [88]	1. ГВ (Л, П – диализ)	ЦФ, АЗА	ММФ 1 г	»
Cheung C. et al. [90]	1. ГВ (Л, Г, С, К)	ЦФ (25), ММФ	ММФ 1,5 г	»
Smith K. et al. [94]	1. МПА (Л, С)	ЦФ (17), + 2 др.	ММФ 1,5 г ПЗ 5 мг	»
	2. МПА (К, П, Г, С)	ЦФ (10), + 2 др.	ММФ 2 г ПЗ 30 мг	»
	3. МПА (С)	ЦФ (15), + 2 др.	ММФ 0,5 г ПЗ 20 мг	»
	4. ГВ (эндобронхит)	ЦФ (10), + 4 др.	ММФ 1 г ПЗ 25 мг	»
	5. МПА (ВДП, К, Г)	ЦФ (25), + 3 др.	ММФ 2 г ПЗ 45 мг	Улучшение
	6. ГВ (эндобронхит)	ЦФ (20), + 5 др.	ММФ 0,75 г ПЗ 20 мг	Ремиссия
	7. ГВ (ВДП, С)	ЦФ (15), + 2 др.	ММФ 2 г ПЗ 5 мг	Без эффекта
	8. ГВ (ВДП, К)	ЦФ (15), + 2 др.	ММФ 2 г ПЗ 20 мг	Ремиссия
Brihaye B. et al. [95]	1. ГВ (ВДП, К, ССС, Л)	ЦФ, АЗА, ММФ, МТ, ВВИГ, ИНФ	ММФ 2 г ПЗ	Улучшение
Oristell J. et al. [106]	1. ГВ (Л, С, К, ПНС)	ЦФ, АЗА, ММФ, ВВИГ, ИНФ	ММФ 2 г ПЗ 40 мг	Ремиссия
Taylor S. et al. [105]	1. ГВ (ВДП, П, Г)	ЦФ (50), АЗА, МТ, ММФ, анти-ФНО α	ММФ 0,5 г ПЗ	»
	2. ГВ (ВДП, Г)	ЦФ (20), АЗА, МТ, ММФ, анти-ФНО α	ММФ 1 г ПЗ	»
	3. ГВ (ВДП, Г)	ЦФ (72), АЗА, ММФ	ММФ 0,5 г ПЗ	»
Saech J. et al. [107]	1. Синдром ЧС (ЦНС)	ЦФ, ММФ	ММФ 2 г ПЗ	»
Всего		(n=24)		Ремиссия – 20/24 (83%) Улучшение – 3/24 (13%) Без эффекта – 1/24 (4%)

Примечание. ССС – сердечно-сосудистая система.

ние протеинурии (2 г/л), снижение фильтрационной функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 62 мл/мин, креатинин 1,4 мг%. Повышение титра АНЦА до 1/128 опережало на несколько недель появление клинических симптомов обострения. Усиление патогенетической терапии (ПЗ 30 мг/сут, ЦФ 2 мг/кг/сут, повторные внутривенные пульсовые введения ЦФ и ГК, повторные сеансы плазмафереза – ПФ) способствовало непродолжительной ремиссии.

В последующие годы заболевание приняло рецидивирующее течение с частыми обострениями язвенно-некротического ринита, синусита, отита, развитием подскладочного ларингита со стенозом гортани II степени, гранулематозного трахеита, эписклерита правого глаза с изъязвлением, двусторонним формированием периорбитальных гранулем с экзофтальмом, язвенно-геморрагическими высыпаниями на коже. Поражение почек проявлялось изолированным мочевым синдромом. Прогрессирующее поражение глаз привело в 1996 г. к слепоте правого глаза. Обострения редко сопровождались гиперпродукцией АНЦА. Активное патогенетическое лечение осложнялось повторными инфекциями.

Поражение легких не рецидивировало до 2006 г., когда во время очередного обострения при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких были выявлены двусторонние инфильтраты с распадом. В это же время прогрессировали поражение ВДП с развитием деструктивного пансинусита, поражение глаз. Неэффективность стандартной терапии стала основанием для назначения с апреля по декабрь 2009 г. лечения инфликсимабом, в результате которого не было отмечено положительной клинической динамики, развивались частые эпизоды инфекций дыхательных путей, глаз.

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось к концу 2009 г.: лихорадка 39 °С с проливными потами, выраженная общая слабость, миалгии, сукровичное отделяемое из носа, носовые кровотечения, сухой кашель, боли в грудной клетке, СОЭ 70 мм/ч. Проводились повторные курсы антибиотиков (амоксициллин + клавуланат, моксифлоксацин, левофлоксацин) без эффекта. ПЗ 30 мг/сут, назначен ММФ 2 г/сут.

В феврале 2010 г. пациент был госпитализирован в НИИР РАМН: при МСКТ легких – множественные, сливающиеся до крупных конгломератов двусторонние очаги с полостями распада, СОЭ 54 мм/ч, лейкоцитоз 17,3 · 10^9/л без сдвига лейкоцитарной формулы, тромбоцитоз 622 · 10^9/л, общий анализ мочи без патологии, уровень СРБ 99 мг/л, отсутствие гиперпродукции анти-ПР 3, анти-МПО. Исключались туберкулез, микозы, развитие злокачественного новообразования.

Тяжелое течение рефрактерного ГВ обосновывало присоединение биологической терапии РТМ. Проведены 4 инфузии РТМ 375 мг/м^2, продолжен прием ММФ 2 г/сут, ПЗ 30 мг/сут с положительным эффектом: нормализовалась температура тела, уменьшились боли в грудной клетке и одышка, СОЭ 17 мм/ч, СРБ 18 мг/л. В последующем доза ПЗ снижена до 20 мг/сут.

К июню 2010 г., через 3 мес после последнего введения РТМ, значительно улучшилось общее самочувствие, стал хорошо переносить физические нагрузки. При МСКТ легких (рис. 11.2, с. 336) отмечено исчезновение полостей распада и очаговых теней. Полная деплеция CD3-CD19+ В-клеток (0%) сохранялась до декабря 2010 г.

В декабре 2010 г., через 9 мес после последнего введения РТМ, на фоне поддерживающего лечения ПЗ 15 мг/сут, ММФ 2 г/сут самочувствие несколько ухудшилось: общая слабость, боли в мышцах ног. СОЭ 20 мм/ч, уровень СРБ 24 мг/л, АНЦА отсутствовали, в периферической крови обнаружены CD3-CD19+ В-клетки в количестве 2 · 10^{12}/л (0,067%). Лечение РТМ продолжено, проведена повторная инфузия РТМ 1000 мг с последующим быстрым улучшением самочувствия, дальнейшей положительной динамикой при МСКТ легких (см. рис. 11.2), снижением уровня СРБ до 7,7 мг/л.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении, при ГВ длительного течения с низкой гиперпродукцией АНЦА и тяжелым некротизирующим гранулематозным поражением легких, рефрактерным к ЦФ и ингибиторам ФНО α, назначение РТМ в сочетании с ММФ способствовало исчезновению полостей распада и гранулематозного воспаления в легких.

Опыт применения РТМ при синдроме ЧС ограничивается единичными наблюдениями. В настоящее время еще не завершено открытое исследование РТМ у больных с синдромом ЧС с поражением почек (ClinicalTrials.gov, NCT00424749).

Согласно предварительным данным, при назначении РТМ 3 больным с синдромом ЧС с поражением почек и антителами к МПО, во всех случаях к 3-му месяцу удалось добиться ремиссии ГН. Развитие обострения через 6 мес в одном случае проявлялось суставным синдром, поражением глаз, сопровождалось восстановлением в циркуляции CD19+ клеток и было быстро купировано повторным введением РТМ [108]. Имеются отдельные сообщения о положительном эффекте РТМ в общей сложности еще у 14 больных с рефрактерным синдромом ЧС, ассоциированным с АНЦА, при этом у 12 больных была отмечена полная ремиссия, у 2 – клиническое улучшение [94, 102, 104, 107, 112, 114, 120, 121].

РТМ был эффективен у 2 больных с АНЦА-негативным рефрактерным синдромом ЧС (1 – ремиссия, 1 – улучшение) [122]. В то же время еще у двух АНЦА-негативных больных с синдромом ЧС курс лечения РТМ был прерван вследствие развития бронхоспазма [123].

Приводим клиническое наблюдение в качестве иллюстрации безопасного и эффективного применения РТМ при рефрактерном синдроме ЧС, ассоциированном с антителами к МПО.

У пациента, с 36 лет страдающего хроническим полипозным ринитом, в сентябре 2009 г., в возрасте 40 лет, диагностирована бронхиальная астма, проводилось лечение ингаляционными ГК. В январе 2010 г. отметил появление болей в икроножных мышцах, вскоре присоединились лихорадка до 38,5 °С, онемение правой кисти и правой стопы. За месяц похудел на 5 кг. СОЭ 35 мм/ч, лейкоциты 11 · 10⁹/л, эозинофилы 6%, в общем анализе мочи без изменений. При рентгенографии легких патологические изменения не обнаружены.

В феврале 2010 г. развилось острое нарушение зрения правым глазом, диагностирована окклюзия центральной артерии сетчатки. Лечение антибиотиками, гепарином без эффекта. Быстро прогрессировали явления преимущественно правосторонней сенсорно-моторной полинейропатии, присоединились геморрагические высыпания на коже конечностей. СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты 10,2 · 10⁹/л, эозинофилы 16%, тромбоциты 592 · 10⁹/л, уровень СРБ 37 мг/л, протеинурия 0,18%, эритроцитурия 60–100 в поле зрения, креатинин сыворотки в пределах нормы. При КТ мозга обнаружены единичные очаговые изменения вещества мозга. Предполагали диагноз узелкового полиартериита, было проведено пульсовое внутривенное введение метилпреднизолона (МП) суммарно 2,75 г с восстановлением зрения. Назначен метипред перорально 48 мг/сут.

В марте 2010 г. госпитализирован в НИИР РАМН. При КТ в нижних отделах легких субплеврально определялись небольшие инфильтративные тени. В сыворотке крови обнаружены антитела к МПО 44,2 (в 9 раз больше нормы), криоглобулины, анти-ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к кардиолипину (аКЛ) отсутствовали. Диагностирован синдром ЧС с поражением органов дыхания (полипозный риносинусит, бронхиальная астма, легочные инфильтраты), нервной системы (асимметричный сенсорно-моторный множественный мононеврит, очаговые изменения вещества мозга), органа зрения (окклюзия центральной артерии сетчатки), почек (мочевой синдром с сохранной функцией почек), кожи (геморрагические высыпания), периферической эозинофилией, гиперпродукцией антител к МПО.

Проводились пульсовые внутривенные введения сверхвысокими дозами ЦФ и ГК, сеансы ПФ. В результате лечения практически полностью восстановилось зрение, исчезла лихорадка, нормализовались анализы мочи, не определялись АНЦА, но не было отмечено улучшения со стороны поражения периферической нервной системы и кожи.

В течение последующих 6 мес внутривенно вводили ЦФ 1 г каждые 3 нед, доза метипреда была снижена до 24 мг/сут. Несмотря на активное лечение, постепенно прогрессировала амиотрофия, беспокоили субъективные ощущения, обусловленные множественным мононевритом, рецидивировали геморрагические высыпания на конечностях в зоне наиболее выраженных проявлений множественного мононеврита и на животе (рис. 11.3, с. 337). В связи с сохраняющейся активностью не представлялось возможным дальнейшее снижение дозы ГК. Нарастали явления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга, отмечалась артериальная гипертензия, была диагностирована глаукома.

С сентября 2010 г. присоединилось поражение левой кисти с выраженными трофическими нарушениями и болевым синдромом, требовавшим применения трамала. СОЭ 20 мм/ч, эозинофилы 1%, тромбоциты 398 · 10^9/л, АНЦА отсутствовали. Проведение очередного пульсового введения ЦФ в сочетании с ГК не оказало влияния на состояние пациента.

В ноябре 2010 г. повторно госпитализирован в НИИР РАМН. Рефрактерное течение синдрома ЧС обосновывало присоединение биологической терапии РТМ.

Проведены 4 инфузии РТМ 500 мг с хорошей переносимостью лечения, назначен АЗА 150 мг/сут. Через месяц после введения РТМ отмечена положительная динамика в состоянии больного с постепенным обратным развитием проявлений полинейропатии и значительным уменьшением кожных высыпаний, зафиксирована полная деплеция CD3-CD19+ В-клеток (0%). Через 3 мес после лечения РТМ доза метипреда снижена до 12 мг/сут.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении, при рефрактерном синдроме ЧС с антителами к МПО, назначение РТМ способствовало уменьшению клинической активности васкулита и позволило снизить дозу ГК.

Результаты рандомизированных испытаний РТМ в сравнении с ЦФ у больных АНЦА-СВ были получены в 2009–2010 гг. в РКИ RITUXVAS (trial comparing a **RITUX**imab based regimen and a standard cyclophosphamide/azathioprine based regimen in the treatment of active 'generalised' anca-associated **VAS**culitis) и РПКИ RAVE (**R**ituximab therapy for the induction of remission and tolerance in **A**NCA-associated **V**asculitis) (табл. 11.12).

В настоящее время еще не завершено рандомизированное открытое испытание по сравнению эффективности и безопасности РТМ и инфликсимаба при рецидивирующем или рефрактерном АНЦА-СВ – РКИ RATTRAP [Infliximab (remicade) versus rituximab in systemic necrotizing vasculitides with positive ANCA after relapse or resistant immunosuppressant therapies].

В международное рандомизированное открытое испытание RITUXVAS, завершенное в 2009 г., были включены 44 пациента с дебютом АНЦА-СВ и поражением почек [124]. Все больные получали ГК. В основную группу вошли 33 пациента, которым назначали РТМ (4 еженедельных инфузии по 375 мг/м^2) и проводили два внутривенных пульсовых введения ЦФ. Группу сравнения составили 11 больных, получавшие внутривенные пульсовые введения ЦФ в течение 3–6 мес с последующим присоединением азатиоприна. Длительность наблюдения составила 12 мес.

В итоге обе схемы лечения были высокоэффективны, у 25 (76%) из 33 больных группы РТМ и у 9 (82%) из 11 пациентов контрольной группы была достигнута ремиссия (p=0,68). В двух группах лечение сопровождалось относительно большой частотой серьезных осложнений (табл. 11.13). Серьезные побочные эффекты наблюдались у 14 (42%) из 33 больных основной группы и у 4 (36%) из 11 пациентов группы ЦФ (p=0,68). Серьезные

Таблица **11.12**

Сравнительная характеристика испытаний RITUXVAS и RAVE

Параметр	RITUXVAS	RAVE
Метод	Рандомизированное 3:1, открытое	Рандомизированное 1:1, двойное слепое, плацебоконтролируемое
Цель	Оценка частоты поддержания ремиссии через 12 мес и частоты побочных явлений	Оценка частоты полной ремиссии с отменой ГК через 6 мес
Число больных	44	197 (через 6 мес – 165)
Характеристика больных	Впервые диагностированный АНЦА-СВ с поражением почек	49% – впервые диагностированный АНЦА-СВ, 51% – рефрактерный или тяжелое обострение
Диагнозы, число больных	ГВ – 22 МПА – 16 Идиопатический АНЦА-ГВ – 6	ГВ – 148 МПА – 48 Недифференцированный – 1
СКФ, мл/мин	РТМ: 20 (5 – 44) ЦФ: 12 (9 – 33)	РТМ: 53,8±29,8 ЦФ: 68,9±41,6
Специфичность АНЦА	РТМ: кАНЦА – 20, пАНЦА – 13 ЦФ: кАНЦА – 5, пАНЦА – 6	РТМ: кАНЦА – 66, пАНЦА – 33 ЦФ: кАНЦА – 62, пАНЦА – 34
Индекс клинической активности (BVAS)	РТМ: 19 (14–24) ЦФ: 18 (12– 25)	РТМ: 8,5±3,2 ЦФ: 8,2±3,2
Доза РТМ	375 мг/м^2 4 раза	375 мг/м^2 4 раза
Индукционная терапия	РТМ + ЦФ + ГК ЦФ + ГК Всем больным до начала лечения РТМ внутривенно вводили МП (суммарно 1–2 г) + ПФ	РТМ + ГК ЦФ + ГК Всем больным до начала лечения РТМ внутривенно вводили МП (суммарно 1–3 г)
Поддерживающая терапия	РТМ: ГК со снижением дозы до 5 мг/сут через 6 мес ЦФ: АЗА 2 мг/кг/сут + ГК со снижением дозы до 5 мг/сут через 6 мес	РТМ: плацебо + ГК с отменой через 6 мес ЦФ: АЗА + ГК с отменой через 6 мес
Результаты исследования	Эффективность РТМ не превышала ЦФ. РТМ: ремиссия – 76% ЦФ: ремиссия – 82%	Эффективность РТМ не уступала ЦФ. РТМ: ремиссия с отменой ГК – 64% ЦФ: ремиссия с отменой ГК – 53%
Побочные явления	Частота тяжелых побочных явлений одинакова в двух группах. РТМ: 42%, ЦФ: 36%	Отмечались реже в группе РТМ. РТМ: 22%, ЦФ: 33%

Примечание. кАНЦА – классические АНЦА (к ПР 3); пАНЦА – перинуклеарные АНЦА (к МПО).

инфекции встречались в двух группах с одинаковой частотой (18%), частота летальных исходов также была сходна (18%). Злокачественные опухоли выявлены только у больных, получавших лечение РТМ: меланома у женщины 71 года через 9 мес и рак молочной железы у женщины 60 лет через 14 мес.

В конце 2010 г. завершилось рассчитанное на 1,5 года испытание RAVE: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование индук-

Таблица **11.13**

Частота побочных эффектов по результатам испытаний RITUXVAS и RAVE

Побочные эффекты	RITUXVAS		RAVE	
	группа РТМ, n (%)	группа ЦФ, n (%)	группа РТМ, n (%)	группа ЦФ, n (%)
Серьезные побочные явления	14 (42)	4 (36)	22 (22)	32 (33)
Все инфекции	12 (36)	3 (27)	–	–
Серьезные инфекции	6 (18)	2 (18)	7 (7)	7 (7)
Инфузионные реакции	2 (6)	0	1 (1)	0
Анемия	2 (6)	2 (18)	–	–
Нейтропения	2 (6)	1 (9)	3 (3)	10 (10)
Злокачественные опухоли	2 (6)	0	4 (4)	1 (1)

ционной терапии РТМ (375 мг/м² в неделю, всего 4 инфузии) в сравнении с ЦФ перорально, в которое вошли 197 больных с дебютом или обострением АНЦА-СВ [125]. Все пациенты получали ГК. У большинства больных (75%) был диагностирован ГВ, у 25% – МПА, в 49% случаев был дебют заболевания.

Отмечено, что на фоне монотерапии РТМ несколько чаще наблюдалась полная ремиссия ГВ с отменой ГК (64%), чем в группе ЦФ (53%; $p<0,001$). У больных с рецидивирующим течением АНЦА-СВ различия были еще значительнее: в результате лечения РТМ полная ремиссия достигнута у 67%, в то время как в группе ЦФ – у 42% ($p=0,01$). В случаях с почечной недостаточностью или легочным кровотечением в двух группах были получены сходные результаты. Частота летальных исходов была одинакова (1–2%).

Побочные явления на фоне лечения РТМ развивались реже (22%), чем у больных, получавших ЦФ (33%; $p=0,01$), что прежде всего было связано с более частым развитием лейкопении (10%) в результате лечения ЦФ (см. табл. 11.13). Следует подчеркнуть, что в этом исследовании ЦФ назначали перорально, что сопряжено с более высокой частотой побочных явлений, чем внутривенные пульсовые введения ЦФ, которые применяли в испытании RITUXVAS. Частота тяжелых инфекционных осложнений была сходна (7%). В связи с нежелательными явлениями лечение было прервано у 17% в контрольной группе и у 14% больных в группе РТМ, вследствие развития инфузионной реакции РТМ отменили у одного больного. В ходе наблюдения за больными были диагностированы злокачественные образования различных локализаций у 4 больных, получавших лечение РТМ (щитовидной железы, матки, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, легких) и 2 больных в группе ЦФ (предстательной железы, легких).

Небольшая продолжительность исследований RITUXVAS и RAVE не позволяет делать окончательные выводы относительно безопасности лечения РТМ, отдаленные последствия станут ясны при дальнейшем наблюдении за этими группами пациентов.

Таким образом, полученные положительные результаты открывают новое направление лечения АНЦА-СВ, основанное на модуляции В-клеточного звена иммунного ответа. Если до недавнего времени РТМ относили к препаратам второго ряда, то итогом двух рандомизированных клинических исследований стало обоснование включения РТМ, сопоставимого по эффективности с ЦФ, в самостоятельную схему индукционной терапии АНЦА-СВ первого ряда при тяжелом или рефрактерном течении заболевания [7, 126].

Таблица **11.14**

Европейские рекомендации по применению РТМ при АНЦА-СВ (2011) [127]

	Рекомендации	Уровень доказательности*
1. Показания для назначения РТМ при АНЦА-СВ	1.1. Эффективность РТМ для индукции ремиссии АНЦА-СВ у больных, ранее не получавших лечение, сопоставима с ЦФ. РТМ может быть предпочтителен в случаях, когда нежелательно назначение ЦФ	Ib
	1.2. РТМ эффективен при рефрактерном и/или рецидивирующем течении АНЦА-СВ. Может быть рекомендован при отсутствии ответа на стандартное лечение	Ib
	1.3.1. РТМ эффективен при рефрактерном течении локальной формы ГВ. Может быть рекомендован при отсутствии ответа на стандартное лечение	IIb
	1.3.2. В педиатрической практике у больных АНЦА-СВ назначение РТМ следует рассматривать при рефрактерности к стандартной терапии ГК и ЦФ, при рецидивирующем течении с высокой кумулятивной дозой ГК и/или ЦФ	IV
	1.3.3. Эффективность РТМ при рефрактерном/рецидивирующем синдроме ЧС сходна с эффективностью при других АНЦА-СВ. Назначение РТМ может рассматриваться при отсутствии ответа на стандартное лечение	IV
2. Оптимальный режим дозирования РТМ	2. Сходную эффективность для индукции ремиссии АНЦА-СВ проявляют оба часто используемых режима введения РТМ: 375 мг/м^2 в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед. Сравнительных исследований не проводилось, могут быть рекомендованы оба режима введения РТМ	IV
3. Эффективность лечения РТМ при АНЦА-СВ	3.1. Общая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА-СВ может превышать другие альтернативные методы лечения. У больных с впервые диагностированным АНЦА-СВ недостаточно данных об отдаленных результатах лечения РТМ, в отличие от стандартной терапии. После лечения РТМ возможно развитие рецидива АНЦА-СВ, пациенты должны находиться под наблюдением	IV
	3.2. Надежные предикторы развития рецидива АНЦА-СВ не установлены	III
	3.3. Повторное введение РТМ рекомендовано при развитии рецидива АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ. Для снижения риска рецидива можно рассматривать превентивное повторное назначение РТМ	IV
4. Сопутствующая терапия при назначении РТМ	4.1. Не рекомендовано рутинное сочетание ЦФ и РТМ. Назначение ЦФ можно рассматривать при тяжелом течении АНЦА-СВ (таком как БПГН) для ускорения эффекта от лечения	IV
	4.2. Имеющиеся данные не позволяют делать выводы относительно назначения других иммунодепрессивных препаратов в сочетании с РТМ	–
	4.3. Высокие дозы ГК внутривенно или перорально могут быть назначены при проведении первого курса РТМ для ускорения эффекта от лечения	IV
5. Безопасность лечения РТМ	5.1. Отсутствуют убедительные доказательства увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений при назначении РТМ больным АНЦА-СВ. Другие нежелательные явления встречаются с той же частотой, что и при использовании других схем лечения АНЦА-СВ	IV
	5.2. Рекомендовано проведение вакцинации по крайней мере за месяц до первой инфузии РТМ	III
6. Перспективы изучения РТМ при АНЦА-СВ	6. Необходимо проведение дальнейших исследований: – экономических аспектов лечения РТМ; – роли РТМ в поддержании ремиссии АНЦА-СВ; – возможности отмены ГК; – отдаленной безопасности лечения РТМ; – изучения случаев АНЦА-СВ, рефрактерных к РТМ; – показаний для назначения РТМ при других СВ	–

Примечание. Уровень доказательности: Ia – согласно результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib – по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования; IIa – по крайней мере одного контролируемого исследования без рандомизации; IIb – по крайней мере одного экспериментального исследования; III – по данным описательных исследований, таких как сравнительные, корреляционные или отдельные наблюдения; IV – по мнению компетентных экспертов.

Вскоре после публикации результатов двух рандомизированных исследований, в 2011 г., ведущими европейскими экспертами были разработаны показания по применению РТМ при АНЦА-СВ (табл. 11.14) [127]. Впервые за многие годы назван препарат, который можно рассматривать как альтернативу ЦФ.

Показания к назначению РТМ при АНЦА-СВ в первую очередь включают рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания (уровень доказательности Ib), в том числе при локальной форме ГВ (уровень доказательности IIb) и синдроме ЧС (уровень доказательности IV). Общая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА-СВ, возможно, превышает другие альтернативные методы лечения (уровень доказательности IV). Так как сравнительного исследования различных вариантов введения РТМ не проводилось, могут быть рекомендованы оба часто используемых режима: 375 мг/м^2 в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед (уровень доказательности IV).

У больных с дебютом АНЦА-СВ в качестве индукционной терапии РТМ сопоставим по эффективности с ЦФ (уровень доказательности Ib), вместе с тем схемы его применения при этих заболеваниях окончательно не разработаны, отсутствуют данные относительно отдаленных результатов лечения. В качестве препарата первого ряда РТМ может быть предпочтителен в случаях, когда по различным причинам нежелательно назначение ЦФ.

По мнению европейских экспертов, рутинного сочетания ЦФ и РТМ следует избегать, однако при тяжелом течении АНЦА-СВ, в том числе при развитии БПГН, для ускорения лечебного эффекта возможно сочетание РТМ и ЦФ. В настоящее время не достаточно данных, чтобы делать выводы относительно комбинации РТМ с другими иммунодепрессивными препаратами. Для ускорения эффекта от лечения при проведении первого курса РТМ могут назначаться высокие дозы ГК (уровень доказательности IV).

Поскольку ГВ, манифестируя как локальный процесс, впоследствии может трансформироваться в генерализованную патологию, остро встает вопрос о времени присоединения лечения РТМ. Целесообразность введения моноклональных антител к молекуле CD20 В-клеток еще на стадии дебюта АНЦА-СВ, до формирования значительной по объему гранулематозной ткани или распространенного некротизирующего сосудистого поражения с ГН, развитием тяжелых проявлений органного поражения требует серьезного изучения, но, несомненно, имеет ограничения в связи с высокой стоимостью препарата.

Моноклональные антитела к молекуле CD20 В-клеток не способны влиять на плазматические клетки, что может снижать эффективность лечения запущенного гранулематозного воспаления с аккумуляцией плазматических клеток, продуцирующих АНЦА. Раннее назначение РТМ может быть предпочтительно у пациентов с ретроорбитальной гранулемой или при наличии генетического фактора гранулематозного воспаления HLA-DPB1*0401 [20].

В качестве показаний для назначения РТМ можно рассматривать наличие общеизвестных факторов неблагоприятного прогноза (пожилой возраст, легочное кровотечение, увеличение уровня сывороточного креатинина, олигурия, образование «полулуний» в подавляющем большинстве клубочков почки по данным биопсии почки) или склонности к рецидивирующему течению (поражение легких у больных ГВ) [15, 29, 38, 39, 128, 129].

Может быть перспективно использование лабораторных факторов неблагоприятного прогноза, таких как АНЦА со специфичностью к ПР 3, особенно IgG 3 и IgM субклассов, высокий уровень мембранной экспрессии ПР 3 [25, 39, 128], повышение концентрации интерлейкина 8 (ИЛ 8) [130], персистирование в крови ИЛ 17А и ИЛ 23 [56], медленное снижение в сыворотке крови на фоне активного лечения уровней растворимого (р) ICAM 1 и Е-селектина [131, 132], повышенное содержание в моче ИЛ 8, IgM, MCP 1 [133–135].

Особый интерес представляет вопрос эффективности и безопасности повторных курсов РТМ, в том числе превентивного введения РТМ на этапе субклинически протекающего сосудистого повреждения. По данным предварительных исследований, назначение повторных курсов больным АНЦА-СВ хорошо переносилось и ассоциировалось с меньшим риском развития обострения [94, 114]. Недавно опубликованные результаты ретроспективного анализа поддерживающего лечения РТМ (2–10 курсов на протяжении 21–97 мес) у 28 больных АНЦА-СВ [136] свидетельствуют об эффективности и безопасности превентивных повторных курсов РТМ как в сочетании с цитостатиками (АЗА, МТ), так и в режиме монотерапии. При этом рецидивы АНЦА-СВ отмечены только у 2 из 28 больных (7%), не было случаев инфузионных реакций, инфекционные осложнения наблюдались у 3 пациентов (1 – абсцесс кожи, 1 – отит, 1 – фатальная инфекция H1N1 у пациента с нормальным уровнем иммуноглобулинов). Таким образом, РТМ можно назначать повторно в случае рецидива АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, или превентивно для снижения риска обострения (уровень доказательности IV).

Несомненно, требуется дальнейшее изучение показаний к повторным курсам РТМ при АНЦА-СВ. Они могут основываться на исследовании лабораторных маркеров в крови или в моче (табл. 11.15).

В 2011 г. ожидаются результаты Британского исследования биомаркеров активности АНЦА-СВ, в которое планировалось включить 300 больных ГВ и МПА.

Установлено, что в период активности АНЦА-СВ значительно повышаются концентрации биомаркеров активации/дегрануляции нейтрофилов: хемокина CX3CL1 (Фракталкин), нейтрофильного липокалина и протеина из семейства кальпротектинов S100A8/S100A9 [137–139]. При ГВ отмечено значительное повышение сывороточного уровня BLyS/BAFF [69, 140–142]. В активную фазу синдрома ЧС повышаются концентрации фактора дифференцировки эозинофилов ИЛ 5 и эозинофильного хемоаттрактанта эотаксина 3 [143, 144].

В сыворотке крови больных активным АНЦА-СВ, в первую очередь при поражении почек, повышается концентрация рICAM 1, рVCAM 1, Е-селектина, ангиопоэтина 2 [131, 132, 140, 145]. Для оценки активности ГН могут быть использованы сывороточный цистатин С и уровень экскреции почками ИЛ 6 [26, 146].

В качестве лабораторных предикторов обострения АНЦА-СВ рассматривают персистирование в крови ИЛ 6, рИЛ 2Р, ИЛ 17, ИЛ 23 [10, 76, 133, 147, 148] и низкую продукцию в период ремиссии ингибиторного цитокина ИЛ 10 [148–150].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений или других нежелательных явлений при назначении РТМ больным АНЦА-СВ, в связи с наметившейся тенденцией к продолжительному лечению с назначением повторных курсов, становится важным тщательное изучение безопасности РТМ, особенно отдаленных последствий, и выявление противопоказаний.

Подводя итог полученным результатам клинических исследований, можно констатировать, что в 2010 г. был пройден первый рубеж в изучении анти-В-клеточной терапии при АНЦА-СВ. Долгие годы в клинической практике отсутствовал препарат, который стоило сравнивать с ЦФ в отношении эффективности на индукционном этапе лечения. РТМ не только не уступает стандартной терапии ЦФ, но и обладает потенциалом превосходства в отношении отдаленных результатов лечения АНЦА-СВ.

Необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования у больных АНЦА-СВ, направленные на изучение отдаленной безопасности, оптимизацию схем лечения РТМ, выявление предикторов неблагоприятного прогноза и обострения васкулита, медико-экономические исследования.

Таблица **11.15**

Биомаркеры крови, коррелирующие с активностью АНЦА-СВ

Биомаркер	Характеристика	Авторы	Результаты исследований
Ангиопоэтин	Ангиогенный фактор, обеспечивает дифференцировку эндотелиоцитов	Kü mpers P. et al. [145]	Ангиопоэтин в сыворотке значительно выше у больных с активным АНЦА-СВ и поражением почек в сравнении с локальным АНЦА-СВ или в стадии ремиссии ($p<0,0001$). Коррелировал с количеством циркулирующих ИК ($p<0,001$)
Молекулы адгезии pICAM 1, E-селектин	Адгезивные молекулы эндотелия	Di Lorenzo G. et al. [131]	Содержание в сыворотке pICAM 1 (E-селектина в меньшей степени) у больных АНЦА-СВ (анти-МПО) повышено в период активности и снижается под действием лечения. Фактор неблагоприятного почечного прогноза
pICAM 1, pVCAM 1, E-селектин		Ara J. et al. [132]	Концентрации E-селектина, pICAM 1 и pVCAM 1 повышены в сыворотке больных активным АНЦА-СВ и снижались в период ремиссии ($p<0,0001$, $p=0,001$)
pVCAM 1		Schneeweis C. et al. [140]	pVCAM 1 повышен в сыворотке больных АНЦА-СВ и коррелировал с уровнем креатинина
ИЛ 10	Цитокин Th2-профиля. Ингибитор синтеза цитокинов	Ohlsson S. et al. [149]	Низкая концентрация в плазме ИЛ 10 и высокий уровень ИЛ 6 ассоциируются с повышенным риском обострения АНЦА-СВ
		Hruskova Z. et al. [150]	Продукция ИЛ 10 повышена в период активности АНЦА-СВ в сравнении с ремиссией ($p<0,05$). Низкая продукция ИЛ 10 в период ремиссии ассоциировалась с риском обострения ($p<0,01$)
		Sanders J. et al. [148]	ИЛ 10 в плазме значительно выше в период активности АНЦА-СВ (анти-ПР 3) в сравнении с ремиссией ($p<0,01$). Низкая концентрация ИЛ 10 ассоциировалась с риском обострения АНЦА-СВ
BAFF	Активатор B- лимфоцитов, относится к семейству ФНО. Влияет на пролиферацию B- клеток, продукцию иммуноглобулинов	Sanders J. et al. [148]	Концентрация BAFF в плазме больных АНЦА-СВ повышена как в период активности, так и во время ремиссии, и не зависела от наличия/отсутствия АНЦА
		Krumbholz M. et al. [69]	BAFF в сыворотке значительно повышен у нелеченых больных с активным ГВ в сравнении с больными, получавшими лечение ($p=0,001$)
		Bader L. et al. [141]	BAFF в сыворотке стабильно повышен у 68% больных ГВ, не коррелировал с клинической активностью, отрицательная корреляция между BAFF и АНЦА
		Nagai M. et al. [142]	BAFF в сыворотке значительно повышен у больных активным АНЦА-ГН с антителами к МП в сравнении с ремиссией ($p<0,001$) и коррелировал с АНЦА ($p<0,001$)
BLyS		Schneeweis C. et al. [140]	Значительное повышение в сыворотке BLyS выявлено при ГВ, но не МПА или синдроме ЧС

Продолжение табл. **11.15**

Биомаркер	Характеристика	Авторы	Результаты исследований
Фракталкин (CX3CL1)	Хемокин, индуцирует хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов	Bjerkeli V. et al. [137]	Содержание в плазме CX3CL1 значительно повышено у больных активным ГВ в сравнении с ремиссией ($p<0,05$)
Нейтрофильный липокалин (NGAL)	Транспортный белок, биомаркер дегрануляции нейтрофилов	Chen M. et al. [138]	NGAL в сыворотке значительно выше у больных активным АНЦА-СВ в сравнении с ремиссией ($p<0,05$). Коррелировал с клинической активностью, в меньшей степени – с СОЭ, уровнем СРБ, АНЦА. Маркер развития обострения
S100A12	Плейотропная провоспалительная молекула из семейства кальпротектинов. Секретируется активированными нейтрофилами	Komatsuda A. et al. [139]	Уровень S100A12 в сыворотке у больных АНЦА-ГН (анти-МПО) коррелировал с клинической активностью, уровнем лейкоцитов, СРБ и креатинина, но не с титром анти-МПО. Снижался под действием лечения
ИЛ 17А ИЛ 23	ИЛ 17: провоспалительный цитокин, способствует нейтрофильной инфильтрации. ИЛ 23: дифференцировка Th17-клеток	Nogueira E. et al. [76]	Концентрации ИЛ 17А и ИЛ 23 значительно повышены в сыворотке у больных активным АНЦА-СВ ($p<0,01$ и $p<0,001$). ИЛ 23 коррелировал с тяжестью васкулита и титром АНЦА ($p<0,05$). Персистирование ИЛ 17А и ИЛ 23 может свидетельствовать о высоком риске обострения
Эотаксин 3 (CCL26)	Эозинофильный хемоаттрактант, продуцируется клетками эндотелия и эпителия под действием ИЛ 4, ИЛ 13	Polzer K. et al. [143]	Концентрация эотаксина 3 в сыворотке у больных с синдромом ЧС коррелировала с клинической активностью, уровнем периферической эозинофилии, IgE, СРБ ($p<0,001$). Снижалась под действием лечения
ИЛ 5	Фактор дифференцировки эозинофилов	Hellmich B. et al. [144] Pepper R. et al. [102]	Значительное повышение ИЛ 5 в сыворотке у больных с активным синдромом ЧС Концентрация ИЛ 5 в сыворотке при рефрактерном синдроме ЧС значительно повышена в период активности и снижалась после применения РТМ

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985;1:425–9.
2. Системные васкулиты: Монография. Под ред. Е.Л. Насонова, А.А. Баранова, Н.П. Шилкиной. Ярославль: Верхняя Волга, 1999;520 с.
3. Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Козловская Л.В. Эволюция представлений об ANCA-ассоциированных гломерулонефритах. Тер арх 2008;12:69–73.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthr Rheum 1994;37:187–92.
5. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. Arthr Rheum 2011;63:863–4.
6. Falk R., Jennette J. Thought about the classification of small vessel vasculitis. J Nephrol 2004;17:3–9.
7. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. et al. EULAR recommendations for the management of primary small vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:310–7.
8. Booth A., Pusey C., Jayne D. Renal vasculitis – an update in 2004. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1964–8.
9. Hagen E.C., Daha M.R., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay

Standardization. Kidney Int 1998;53:743–53.
10. Sanders J., Huitma M., Kallenberg C., Stegeman C. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. Rheumatology (Oxford) 2006;45:724–9.
11. Finkielman J., Merkel P., Schroeder D. et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 2007;147:611–9.
12. Hoffman G.S., Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthr Rheum 1998;41:1521–37.
13. Jayne D. Challenges in the management of microscopic polyangiitis. Curr Opin Rheumatol 2008;20:3–9.
14. Kallenberg C.G., Cohen Tervaert J.W., van der Woude F.J. et al. Autoimmunity to lysosomal enzymes: new cluss to vasculitis and glomerulonephritis? Immunol Today 1991;12:61–4.
15. Falk R., Jennette J. ANCA disease: where is this field heading? J Am Soc Nepbrol 2010;21:745–52.
16. Pagnoux C., Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? Curr Opin Rheumatol 2010;22(1):21–8.
17. Sinico R., Di Toma L., Maggiore U. et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. Am J Kidney Dis 2006;47:770–9.
18. Sable-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg Strauss syndrome. Ann Intern Med 2005;143:632–8.
19. Wieczorek S., Holle J.U., Epplen J.T. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol 2010;22:8–14.
20. Tsuchiya N., Kobayashi S., Hashimoto H. et al. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. Genes Immunity 2006;7:81–4.
21. Jagiello P., Gencik M., Arning L. et al. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. Hum Genet 2004;114:468–77.
22. Esnault V., Mathieson P., Thiru S. et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in brown Norway rats treated with mercuric chloride. Lab Invest 1992;67:114–20.
23. Csernok E., Ernst M., Schmitt W. et al. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. Clin Exper Immunol 1994;95:244–50.
24. Muller Kobold A., Kallenberg C., Tervaert J. Leucocyte membrane expression of proteinase 3 correlates with disease activity in patients with Wegener's granulomatosis. Br J Rheumatol 1998;37:901–7.
25. Schreiber A., Otto X., Ju M. et al. Membrane proteinase 3 expression in patients with Wegener's granulomatosis and in human hematopoietic stem cell-derived neutrophils. J Am Soc Nephrol 2005;16:2216–24.
26. Pagnoux C., Hogan S., Chin H. et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. Arthr Rheum 2008;58:2908–18.
27. Guillvevin L., Durand-Gasselin B., Cevallos R. et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty five patients. Arthr Rheum 1999;42:421–30.
28. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener`s granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. Arthr Rheum 2000;43:1021–32.
29. Lane S., Watts R., Shepstone L. et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM 2005;98:97–111.
30. Booth A., Almond M., Burns A. et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis 2003;41:776–84.
31. Zycinska K., Wardyn K.A., Piotrowska E. et al. Rhinologic and sinonasal changes in PR3 ANCA pulmonary vasculitis. Eur J Med Res 2010;4:241–3.
32. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1984;63:65–81.
33. Zycinska K., Wardyn K.A., Tyszko P., Otto M. Analysis of early death based on the prediction model in Wegener's granulomatosis with pulmonary and renal involvement. J Physiol Pharmacol 2007;58:829–37.
34. Ramakrishna G., Connolly H., Tazelaar H. et al. Churg-Strauss syndrome complicated by eosinophilic endomyocarditis. Mayo Clin Proc 2000;75:631–5.
35. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488–98.
36. Fauci A., Haynes B., Katz P., Wolff S. Wegener's granulomatosis prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76–85.
37. Lane S.E., Watts R.A., Shepstone L., Scott D.G. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM 2005;98:97–111.
38. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore) 1996;75:17–28.
39. Weidner S., Geuss S., Hafezi- Rachti S. et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1403–11.
40. Hogan S., Falk R., Chin H. et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005;143:621–31.
41. Bosch X., Guilabert A., Espinosa G. et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. JAMA

2007;298:655–69.
42. Le Guenno G., Mahr A., Pagnoux C. et al. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. Arthr Rheum 2011;63:1435–45.
43. Stegeman C., Tervaert J., Sluiter W. et al. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1994;120:12–7.
44. Pierrot-Deseilligny Despujol C., Pouchot J., Pagnoux C. et al. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2181–90.
45. Helmich B., Flossmann O., Gross W. et al. EULAR recommendation for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2007;66:605–17.
46. Falk R., Terrell R.S., Charles L., Jennette J. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:4115–9.
47. Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. Kidney Int 1992;41:375–83.
48. Savage C.O., Pottinger B.E., Gaskin G. et al. Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. Am J Pathol 1992;141:335–42.
49. Charles L.A., Falk R.J., Jennette J.C. Reactivity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with mononuclear phagocytes. J Leukoc Biol 1992;51:65–8.
50. Casselman B.L., Kilgore K.S., Miller B.F., Warren J.S. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes. J Lab Clin Med 1995;126:495–502.
51. Grimminger F., Hattar K., Papavassilis C. et al. Neutrophil activation by anti-proteinase 3 antibodies in Wegener's granulomatosis: Role of exogenous arachidonic acid and leukotriene B4 generation. J Exp Med 1996;184:1567–72.
52. Ralston D.R., Marsh C.B., Lowe M.P., Wewers M.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fc gamma receptors. J Clin Invest 1997;100:1416–24.
53. Sibelius U., Hattar K., Schenkel A. et al. Wegener's granulomatosis: anti-proteinase 3 antibodies are potent inductors of human endothelial cell signaling and leakage response. J Exp Med 1998;187:497–503.
54. Radford D., Luu N., Hewins P. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. Arthr Rheum 2001;44:2851–61.
55. Taekema-Roelvink M., Kooten C., Kooij S. et al. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. J Am Soc Nephrol 2001;12:932–40.
56. Preston G., Yang J., Xiao H., Falk R. Understanding the pathogenesis of ANCA: Where are we today? Cleve Clin J Med 2002;69:51–4.
57. Hoshino A., Nagao T., Nagi-Miura N. et al. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner. J Autoimmun 2008;31:79–89.
58. Brouwer E., Huitema M., Klok P. et al. Anti-myeloperoxidase-assosiated proliferative glomerulonephritis: an animal model. J Exp Med 1993;177:905–14.
59. Yang J., Jennette J., Falk R. Immune complex glomerulonephritis is induced in rats immunized with heterologous myeloperoxidase. Clin Exp Immunol 1994;97:466–73.
60. Qasim F., Mathieson P., Thiru S., Oliveira D. Cyclosporin A exacerbates mercuric chloride-induced vasculitis in the brown Norway rat. Lab Invest 1995;72:183–90.
61. Blank M., Tomer Y., Stein M. et al. Immunization with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) induces the production of mouse ANCA and perivascular lymphocyte infiltration. Clin Exp Immunol 1995;102:120–30.
62. Tomer Y., Gilburd B., Blank M. et al. Characterization of biologically active antineutrophil cytoplasmic antibodies induced in mice. Pathogenetic role in experimental vasculitis. Arthr Rheum 1995;38:1375–81.
63. Foucher P., Heeringa P., Petersen A. et al. Antimyeloperoxidase-associated lung diseases. Am J Resp Crit Care Med 1999;160:987–94.
64. Xiao H., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 2002;110:955–63.
65. Neumann I., Regele H., Kain R. et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. Nephrol Dial Tranplant 2003;18:524–31.
66. Pfister H., Ollert M., Froehlich L. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. Blood 2004;104:1411–8.
67. Little M., Smyth C., Yadav R. et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. Blood 2005;106:2050–8.
68. Xiao H., Heeringa P., Liu Z.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-ИММУНОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti- myeloperoxidase antibodies. Amer J Pathol 2005;167:39–45.
69. Krumbholz M., Specks U., Wick M. et al. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. J Autoimmun 2005;25:298–302.
70. Witko-Sarsat V., Daniel S., Noöl L., Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. APMIS 2009;117:27–33.
71. Little M., Smyth C., Salama A. et al. Experimental autoimmune vasculitis: an animal model of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis Am J Pathol 2009;174:1212–20.
72. Willcocks L., Lyons P., Rees A., Smith K. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. Arthr Res Ther 2010;12:202.
73. Hruskova Z., Mareckova H., Rihova Z. et al. T cells in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: current knowledge. Folia Biol (Praha) 2008;54(3):81–7.
74. Hua F., Wilde B., Dolff S., Witzke O. T-lymphocytes and disease mechanisms in Wegener's granulomatosis kidney. Blood Press Res 2009;32:389–98.
75. Lamprecht P., Holle J., Gross W. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA associated vasculitides. Curr Drug Discovery Technol 2009;6:241–51.
76. Nogueira E., Hamour S., Sawant D., Henderson S. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2209–17.
77. Lamprecht P., Gross W. Current knowledge on cellular interactions in the WG-granuloma. Clin Exp Rheumatol 2007;25:49–51.
78. Rasmussen N., Petersen J., Ralfkiaer E. et al. Spontaneous and induced immunoglobulin synthesis and antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis: relation to leukocyte subpopulations in blood and active lesions. Rheumatol Int 1988;8:153–8.
79. Popa E.R., Stegeman C.A., Bos N.A. et al. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. J Allergy Clin Immunol 1999;103:885–94.
80. Mathieson P.W., Lockwood C.M., Oliveira D.B.G. T and B cell responses to neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. Clin Immunol Immunopathol 1992;63:135–41.
81. Perosa F., Prete M., Racanelli V., Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. J Intern Med 2010;267:260–77.
82. Reff M., Carner K., Chambers K. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. Blood 1994;83:435–45.
83. 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.
84. Keogh K., Wylam M., Stone J., Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthr Rheum 2005;52:262–8.
85. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. J Intern Med 2005;257:540–8.
86. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T. et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary responses. Scand J Rheumatol 2005;34:229–32.
87. Gottenberg J., Guillevin L., Lambotte O. et al. Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2005;64:913–20.
88. Bachmeyer C., Cadranel J., Demontis R. Rituximab is an alternative in a case of contra-indication of cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1274.
89. Kallenbach M., Duan H., Ring T. Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. Nephron Clin Pract 2005;99:92–6.
90. Cheung C.M.G., Murray P.I., Savage C.O.S. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. Br J Ophthalmol 2005;89:1542.
91. Keogh K., Ytterberg S., Fervenza F. et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis. Report of a prospective, open-label pilot trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:180–7.
92. Aries P., Hellmich B., Voswinkel J. et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. Ann Rheum Dis 2006;65:853–8.
93. Stasi R., Stipa E., del Poeta G. et al. Long-term observation of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology 2006;45:1432–6.
94. Smith K., Jones R., Burns S., Jayne D. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. Arthr Rheum 2006;54(9):2970–82.
95. Brihaye B., Aouba A., Pagnoux C. et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol 2007;25:23–7.
96. Henes J., Fritz J., Koch S. et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis – additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. Clin Rheumatol 2007;26(10):1711–5.
97. Garcia Hernandez F.J., Ocana Medina C., Gonzalez Leon R.

et al. Utilidad del rituximab en el tratamiento de pacientes con enfermedades sistOmicas autoinmunitarias. Med Clin (Barc) 2007;128:458–62.
98. Tamura N., Matsudaira R., Hirashima M. et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. Intern Med 2007;46:409–14.
99. Minami R., Miyamura T., Watanabe H. et al. Successful treatment of a patient with refractory Wegener's granulomatosis by rituximab. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2007;30:133–8.
100. Seo P., Specks U., Keogh K. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. J Rheumatol 2008;35:2017–23.
101. Sanchez-Cano D., Callejas-Rubio J., Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener's granulomatosis with predominant granulomatous disease. J Clin Rheumatol 2008;14:92–3.
102. Pepper R.J., Fabre M.A., Pavesio C. et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. Rheumatology 2008;47:1104–5.
103. Martinez Del Pero M., Chaudhry A., Jones R.B. et al. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. Clin Otolaryngol 2009;34:328–35.
104. Lovric S., Erdbruegger U., Kumpers P. et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. Nephrol Dial Transplant 2009;24:179–85.
105. Taylor S.R.J., Salama A.D., Lavnish J. et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. Arthr Rheum 2009;60(5):1540–7.
106. Oristrell J., Bejarano G., Jordana R. et al. Effectiveness of rituximab in severe Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature. Open Respir Med J 2009;3:94–9.
107. Saech J., Owczarzyk K., Rosgen S. et al. Successful use of rituximab in a patient with Churg-Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. Ann Rheum Dis 2010;69:1254–5.
108. Cartin-Ceba R., Keogh K.A., Specks U. et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2011, Feb 16 [Epub. ahead of print].
109. Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. и др. Гранулематоз Вегенера тяжелого течения, успешно леченный ритуксимабом. Тер арх 2010;82:53–5.
110. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Седышев С.Х. и др. Три наблюдения успешной активной (стремящейся к достижению ремиссии) терапии пожилых пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Consilium medicum 2010;2:105–7.
111. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Клин нефрол 2010;2:40–5.
112. Roccatello D., Baldovino S., Alpa M. et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. Clin Exp Rheumatol 2008;26:67–71.
113. Eleftheriou D., Melo M., Marks S.D. et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. Rheumatology 2009;48:978–86.
114. Jones R., Ferraro A., Chaudhry A. et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthr Rheum 2009;60:2156–68.
115. Roll P., Ostermeier E., Tony H.-P. GRAID-Initiative Investigators. Efficacy and safety of rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis: results of the German National Registry (GRAID). EULAR 2010, THU0262.
116. Ramos-Casals M., Garcia-Hernandez F.J., de Ramon E. et al. Off-label use in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol 2010;28:468–76.
117. Avshovich N., Boulman N., Slobodin G. et al. Refractory Wegener's granulomatosis: effect of rituximab on granulomatous bilateral orbital involvement. Isr Med Assoc J 2009;11(9):566–8.
118. Ferraro A.J., Smith S.W., Neil D., Savage C.O.S. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent 'depletion' of peripheral blood. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3030–2.
119. Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н. Возможности использования микофенолата мофетила при ANCA-ассоциированных системных васкулитах Врач 2008;6:16–20.
120. Kaushik V.V., Reddy H.V., Bucknall R.C. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:1116–7.
121. Koukoulaki M., Smith K.G., Jayne D.R. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:557–9.
122. Donvik K., Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. Rheum Int 2009;31:89–91.
123. Bouldouyre M.A., Cohen P., Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2009;68:606.
124. Jones R., Cohen Tervaert J., Hauser T. et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211–20.
125. Stone J., Merkel P., Spiera R. et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vas-

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

culitis. N Engl J Med 2010;363:221–32.
126. Pallan L., Savage C., Harper L. ANCA-associated vasculitis: From bench research to novel treatment. Nat Rev Nephrol 2009;5:278–86.
127. Guerry M.-J., Brogan P., Bruce I. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2011; doi: 10.1093/rheumatology/ker150
128. Stangou M., Asimaki A., Bamichas G. et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: A single-center experience. J Nephrol 2005;18:35–44.
129. Vergunst C., van Gurp E., Hagen E. et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2003;41:532–8.
130. Cockwell P., Brooks C., Adu D., Savage C. Inter-leukin-8: a pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. Kidney Int 1999;55:852–63.
131. Di Lorenzo G., Pacor M., Mansueto P. et al. Circulating levels of soluble adhesion molecules in patients with ANCA-associated vasculitis. J Nephrol 2004;17:800–7.
132. Ara J., Mirapeix E., Arrizabalaga P. et al. Circulating soluble adhesion molecules in ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2001;16:276–85.
133. Schonermarck U., Csernok E., Trabandt A. et al. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2000;18:457–63.
134. Ohlsson S., Bakoush O., Tencer J. et al. Monocyte chemoattractant protein 1 is a prognostic marker in ANCA-associated small vessel vasculitis. Mediators Inflamm 2009;ID 584916:7.
135. Bakoush O., Torffvit O., Rippe B., Tencer J. Renal function in proteinuric glomerular diseases correlates to the changes in urine IgM excretion but not to the changes in the degree of albuminuria. Clin Nephrol 2003;59:345–52.
136. Roubaud-Baudron C., Pagnoux C., Meaux-Ruault N. et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. J Rheumatol 2012;39:1; doi:10/3899/jrheum.110143.
137. Bjerkeli V., Dama J., Fevang B. et al. Increased expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in Wegener's granulomatosis-possible role in vascular inflammation. Rheumatology 2007;46:1422–7.
138. Chen M., Wang F., Zhao M. Circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a useful biomarker for assessing disease activity of ANCA-associated vasculitis. Rheumatology 2009;48:355–8.
139. Komatsuda A., Ohtani H., Wakui H. et al. Increased serum levels of S100A12 in patients with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. Clin Nephrol 2006;66:315–21.
140. Schneeweis C., Rafalowicz M., Feist E. et al. Increased levels of BLyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). Clin Exp Rheumatol 2010;28:62–6.
141. Bader L., Koldingsnes W., Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. Clin Rheumatol 2010;29:1031–5.
142. Nagai M., Hirayama K., Ebihara I. et al. Serum Levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: association with disease activity. Nephron Clin Pract 2011;118:339–45.
143. Polzer K., Karonitsch T., Neumann T. et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. Rheumatology 2008;47:804–8.
144. Hellmich B., Csernok E., Gross W.L. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. Ann NY Acad Sci 2005;1051:121–31.
145. Kü mpers P., Hellpap J., David S. et al. Circulating angiopoietin-2 is a marker and potential mediator of endothelial cell detachment in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1845–50.
146. Sjostrom P., Tidman M., Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. Scand J Clin Lab Invest 2005;65:111–24.
147. Nassonov E.L., Samsonov M.Y., Tilz G.P. et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin 2 receptor, and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 1997;24:666–70.
148. Sanders J., Huitma M., Kallenberg C., Stegeman C. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse. Ann Rheum Dis 2006;65:1484–9.
149. Ohlsson S., Wieslander J., Segelmark M. Circulating cytokine profile in anti-neutrophilic cytoplasmatic autoantibody-associated vasculitis: prediction of outcome? Mediat Inflammat 2004;13:275–83.
150. Hruskova Z., Rihova Z., Mareckova H. et al. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up. Arch Med Res 2009;40:276–84.

Глава 12 Терапия ритуксимабом болезни Шёгрена

О.А. Логвиненко

Болезнь Шёгрена (БШ) – заболевание, характеризующееся лимфоидной, преимущественно В-клеточной, инфильтрацией слюнных и слезных желез и развитием у части больных внежелезистых проявлений. Отличительной чертой БШ является сухость рта и глаз вследствие развития паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита. Отсутствие саливации, помимо субъективного ощущения сухости рта, приводит к ряду проблем, обусловленных прогрессирующим кариесом и адентией, инфекционными осложнениями и функциональными нарушениями. При неадекватном лечении сухости глаз могут развиваться тяжелые поражения роговицы (изъязвление, васкуляризация, помутнение, перфорация), ведущие к потере зрительной функции [1].

БШ – это системное заболевание, проявляющееся различными органоспецифическими поражениями. Криоглобулинемический васкулит и гломерулонефрит (ГН), клинически значимый интерстициальный пневмонит, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения – прогностически неблагоприятные проявления этого заболевания [2, 3]. Пациентов с криоглобулинемическим васкулитом – наиболее частым (до 20% больных) и неблагоприятным системным проявлением – выделяют в подгруппу высокого риска, в которой вероятность летального исхода увеличивается в 4 раза [4]. При этом 20-летняя выживаемость больных со смешанной моноклональной криоглобулинемией в 2 раза ниже, чем больных с поликлональным типом криоглобулинемии [2]. Смешанная моноклональная криоглобулинемия, приводящая к развитию ГН, пурпуры, язвенно-некротического поражения кожи (часто обширного и длительно не заживающего), облитерирующего эндартериита, вторичного дефицита поликлональных иммуноглобулинов с увеличением частоты инфекционных осложнений, является показанием к применению интенсивной терапии при БШ.

В настоящее время возможности терапии системных форм БШ весьма ограниченны. Как правило, используются высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), циклофосфан (ЦФ), экстракорпоральные методы терапии [5–7]. Если при лечении ЦФ возможно избавиться от поликлональной криоглобулинемии, то достичь ремиссии васкулита, обусловленного смешанной моноклональной криоглобулинемией, не удается даже при многолетней цитостатической и эфферентной терапии. Лечение железистых проявлений БШ основывается в основном на использовании заместительной и стимуляционной терапии и является симптоматическим [6, 7], хотя патогенетически оправданна и клинически продемонстрирована эффективность длительного приема малых доз ГК и цитостатических препаратов [5].

Анти-В-клеточная терапия является принципиально новым направлением в лечении БШ. В-клеточная активность, имеющая ключевое значение в патогенезе БШ, проявляется гипергаммаглобулинемией, продукцией аутоантител, циркуляцией иммунных комплексов, высоким уровнем BAFF, формированием лимфоэпителиального сиаладенита с высокой частотой развития В-клеточных экстранодальных лимфом MALT-типа [8–10].

Интересно, что на ранних стадиях БШ в лимфоидном инфильтрате слюнных желез преобладают CD4+(CD45RO+) Т-клетки, а В-клеточный компонент составляет

лишь около 20% [11–13]. Для эпителиальных клеток слюнных желез при БШ свойственны нарушенный апоптоз, экспрессия молекул клеточной адгезии, возможность выполнять функцию антиген-презентирующих клеток, ко-стимулировать CD4+ Т-клетки [14]. Активированные эпителиальные клетки экспрессируют CD40 (молекулу, ассоциированную с В-клеточной активацией), BAFF, а также В-клеточные хемокины CXCL13 и CXCL12 [15–19]. Провоспалительные цитокины: интерферон γ (ИФ γ), интерлейкин 1β (ИЛ 1β), фактор некроза опухоли α (ФНО α), продуцируемые CD4+ Т-клетками и дендритными клетками, активируют эпителиальные клетки слюнных желез, замыкая тем самым положительную обратную связь [20]. Кроме того, CD4+ и дендритные клетки продуцируют BAFF и APRIL [9, 20]. Таким образом, взаимодействие лимфоцитов, эпителиальных и дендритных клеток приводит к прогрессии заболевания и формированию самоумножающейся структуры. Прогрессирование степени лимфоидной организации в слюнных железах ассоциировано с возрастающим количеством В-клеток, особенно при образовании структур, подобных герминальным центрам [17–19, 21–24]. В герминальных центрах при БШ происходит селекция и клональная экспансия высокоаффинных аутореактивных В-клеток и их дифференциация в В-клетки памяти. Хемокины и их соответствующие рецепторы CXCL13 (BCA-1) – CXCR5 и CXCL12 (SDF-1) – CXCR4 участвуют в привлечении В-клеток и формировании организованных лимфоидных фолликулов [17–19, 22, 25].

Существенную роль в выживании и созревании В-клеток играет BAFF, повышение уровня которого отмечается при БШ чаще, чем при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) [26–31]. Так, повышенный сывороточный уровень BAFF отмечен у 36% больных БШ, у 23% пациентов с СКВ, у 19% – с РА. Средняя концентрация BAFF была выше при БШ по сравнению с СКВ или РА [16, 32–33]. Локальная экспрессия BAFF в слюнных железах эпителиальными, Т-клетками, фолликулярными дендритными клетками и макрофагами может индуцировать аккумуляцию В-клеток, обеспечивать отмену апоптоза, связанного с В-клеточным рецептором [32, 34]. Усиленная продукция BAFF способствует выживанию аутореактивных В-клеток, ингибируя их апоптоз посредством активации bcl-2 [35]. Установлено, что в слюнных железах BAFF продуцируется не только эпителиальными и Т-клетками, но и В-лимфоцитами. Экспрессия на В-клетках рецепторов к BAFF (BAFF-рецептор, TACI – transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor, BCMA – B cell maturation antigen) позволяет, таким образом, осуществлять аутокринный механизм самостимуляции [10]. Гиперпродукция BAFF нарушает В-клеточное созревание и толерантность, ведя к появлению аутореактивных CD27+ В-клеток памяти маргинальной зоны, а также усиливает Т-независимую, опосредованную Toll-like-рецептором активацию В-клеток, особенно В-клеток маргинальной зоны [36].

Известно, что у BAFF-трансгенных мышей развиваются волчаночноподобный синдром, сиаладенит с В-клеточной инфильтрацией, формирование герминальных центров и, наконец, В-клеточная опухоль [33, 37]. Хотя BAFF и не требуется для формирования герминальных центров, но играет существенную роль в поддержании происходящих в них процессов и формировании сети фолликулярных дендритных клеток [38, 39]. Показано, что слюнные железы BAFF-трансгенных мышей содержат большую субпопуляцию В-клеток с фенотипом, подобным В-клеткам маргинальной зоны [32].

После первого сообщения W. Shih и соавт. (2002) об успешном применении ритуксимаба (РТМ) у больного БШ с лимфомой околоушных слюнных желез (ОУСЖ) [40] появились публикации об эффективности использования препарата у пациентов с железистыми формами и системными проявлениями заболевания.

В настоящее время существуют как описания отдельных случаев, так и немногочисленные проспективные открытые и двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ), в которых оценивалась эффективность и безопасность РТМ в отношении функциональных железистых проявлений БШ (табл. 12.1). В подавляющем большинстве исследований РТМ назначался по стандартной схеме – 375 мг/м^2 еженедельно в течение месяца. Объективное увеличение саливации отмечено только у больных с небольшой длительностью БШ (в среднем 2,3 года), которые при стимулированной сиалометрии имели базальный уровень слюны более 0,1 мл/мин [41, 42]. В этой же группе из 8 больных с ранней БШ улучшились офтальмологические проявления – увеличились показатели теста Ширмера с 5 до 10 мм (медиана) и время образования «сухих пятен» с 2 до 7 с (медиана), уменьшилась степень окраски роговицы бенгальским розовым. Субъективное уменьшение сухости рта и глаз, оцененное по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), также отмечено у больных с небольшой длительностью заболевания через 3 мес от начала терапии. Из 7 больных с MALT-лимфомой ОУСЖ со средней продолжительностью БШ 6,6 года ни объективные, ни субъективные функциональные показатели слюнных и слезных желез не изменились [41].

B. Somer и соавт. [43] назначали РТМ пациенту по поводу MALT-лимофомы ОУСЖ. Через месяц после терапии отмечено улучшение офтальмологических проявлений – как субъективных (светобоязнь, ощущение инородного тела в глазах), так и объективных (по тесту Ширмера, времени стабильности слезной пленки, степени окраски конъюнктивы и роговицы). Объективного увеличения саливации не получилось, в то же время уменьшились ощущение сухости рта, затруднение при приеме пищи, потребность в увлажнении полости рта. В исследовании R. Seror и соавт. [44], в котором оценивалось влияние РТМ на системные проявления и лимфомы при БШ, обратное развитие кератита наблюдалось у 2 из 11 прослеженных больных, при этом показатели теста Ширмера и сиалометрии не изменились. Субъективное уменьшение сухости глаз и полости рта от-

Таблица **12.1**

Влияние РТМ на функциональные железистые показатели при БШ

Автор, год	Число больных	Показание	Длительность БШ, г	Объективное улучшение саливация	Объективное улучшение глаза	Субъективное улучшение саливация	Субъективное улучшение глаза
PijpeJ. et al. [42]	1	MALT-лимфома ОУСЖ	10	Нет	Нет	Да	Да
Seror R. et al. [44]	16	11 – системные проявления 6 – лимфома	9,5	0/8	**2**/11	1/13	5/14
Gottenberg J. et al. [45]	6	4 – системные проявления 2 – лимфома	8,7	0/2	0/2	3/3	3/3
Somer B. et al. [43]	1	MALT-лимфома ОУСЖ	10	Нет	**Да**	Да	Да
Devachelle-Pensec V. et al. [46]	16	Железистые проявления	13,3	Нет	Нет	Да	Да
Pijpe J. et al. [41]	15	Железистые проявления – 8 MALT-лимфома ОУСЖ – 7	2,3 6,6	**Да** Нет	**Да** Нет	Да Нет	Да Нет
Dass S. et al. [47]	8	Железистые проявления	7,3	Нет	Нет	–	–
Mejer J. et al. [48]	20	Железистые проявления	5,2	**Да**	Нет	Да	Да

Открытое проспективное исследование Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование

метили 36 и 8% пациентов соответственно. Важно отметить, что из 8 больных у 7 полностью отсутствовала саливация до начала лечения РТМ, а длительность болезни составила 9,5 года. В трех работах (в одной из которых специально оценивались железистые проявления БШ на фоне терапии РТМ) прослеживалось только субъективное улучшение по сухости рта и глаз, которое не подтверждалось объективными данными [42, 45–46]. Так, в открытом проспективном исследовании V. Devauchelle-Pensec и соавт. [46], в котором РТМ назначался 16 больным БШ без системных проявлений, функция слюнных и слезных желез оценивалась после двух инфузий РТМ по 375 мг/м^2 с интервалом в 1 нед, было установлено улучшение только субъективных параметров (уменьшение общей активности болезни, симптомов сухости, утомляемости, уровня боли).

В первом рандомизированном контролируемом пилотном исследовании S. Dass и соавт. [47] РТМ применялся у 8 больных с железистой формой БШ по 1 г дважды с промежутком в 2 нед. Между инфузиями РТМ пациенты получали 60–30 мг преднизолона в день с целью предупреждения сывороточных реакций. Через 6 и 12 мес после окончания терапии получено уменьшение только уровня общей слабости по ВАШ и улучшение некоторых параметров качества жизни по SF-36. Во втором РПКИ РТМ назначался 20 больным БШ по аналогичной схеме и с использованием, помимо стандартной премедикации, преднизолона от 15 до 60 мг/сут в течение 5 дней [48]. В исследование включались пациенты с сохранным базальным уровнем стимулированной саливации – не менее 0,15 мл/мин. Значимый прирост при стимулированной сиалометрии по сравнению с плацебо наблюдался через 3 мес после окончания терапии РТМ и в период от 5 нед до 6 мес по сравнению с базальным уровнем сиалометрии. При этом статистически значимое субъективное уменьшение сухости рта получено только по сравнению с исходным уровнем по ВАШ, но не в сравнении с группой плацебо. При оценке функциональных офтальмологических показателей в срок от 6 до 12 мес отмечена тенденция к уменьшению степени окраски роговицы лисаминовым зеленым, но не изменение величины теста Ширмера и времени образования «сухих пятен» на роговице. Субъективное ощущение сухости глаз значимо уменьшилось по сравнению с плацебо на 9–12-й месяц после терапии РТМ и существенно раньше в сравнении с базальным значением ВАШ.

J. Meijer и соавт. [49] представили результаты длительного наблюдения и повторного лечения РТМ из-за рецидива симптоматики у больных ранней БШ. Эффект повторного курса РТМ относительно функции слюнных желез не отличался от результатов первоначального курса – нарастание саливации к 3-му месяцу и снижение с 6-го месяца от начала терапии. Предполагается возможность поддерживающей терапии РТМ с целью сохранения функциональных железистых показателей при БШ [48, 49].

По данным единственного многоцентрового ретроспективного французского исследования 11 больных БШ, которым РТМ назначался по поводу системных проявлений (4 – полиартрит, 1 – интерстициальный пневмонит, 1 – выпотной плеврит и интерстициальный нефрит, 1 – аутоиммунная тромбоцитопения, 1 – множественный мононеврит, 5 – васкулит, обусловленный смешанной моноклональной криоглобулинемией, который у всех пяти был представлен пурпурой и полинейропатией, у двоих – и язвами нижних конечностей), эффективность терапии наблюдалась в 82% случаев [44]. Больные с криоглобулинемическим васкулитом были резистентны к предшествующему лечению ЦФ. Только один больной с полиартритом параллельно получал ЛЕФ, в остальных случаях РТМ назначался в виде монотерапии. Пурпура и язвы исчезли у всех больных, уменьшение сенсорно-моторного дефицита определялось у одного пациента (у троих – проявления полинейропатии не изменились). Рефрактерными остались двое пациентов: один – с криоглобулинемическим васкулитом (наблюдалось ухудшение полинейропатии)

и один – с аутоиммунной тромбоцитопенией. Во французском регистре больных с аутоиммунными заболеваниями, которые были лечены РТМ, значатся 9 больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом, у 6 из которых помимо кожно-суставного синдрома была полинейропатия и у двоих – ГН [50]. В 7 случаях РТМ назначался при резистентности к ГК или цитостатикам. 8 из 9 больных параллельно с РТМ получали ГК 15–80 мг/сут (в среднем 35 мг/сут) и 4 больных – иммуносупрессанты (2 – азатиоприн, 2 – микофенолата мофетил). Полный клинический ответ был достигнут в 100% случаев. Иммунологический «ответ» (уровень криоглобулинемии и С4) был полным у 44% больных, частичным (как минимум 50% улучшение) – у 4 пациентов, в одном случае иммунологической динамики после терапии РТМ не отмечалось. Двое пациентов с ГН (1 – монотерапия РТМ, 1 – сопутствующая терапия ГК 15 мг/сут) имели полный клинический и частичный иммунологический ответ. Рецидив криоглобулинемического васкулита наблюдался у 44% больных через 8–36 мес после прекращения лечения.

Имеются описания и отдельных наблюдений влияния РТМ на системные проявления БШ. Так, V. Devauchelle-Pensec и соавт. [46] приводят случай улучшения клинических, рентгенологических и функциональных проявлений интерстициального пневмонита у больного БШ через 3 мес после двух инфузий РТМ по 375 мг/м^2. B. Yamout и соавт. [51] с успехом применяли РТМ по стандартной схеме у женщины с БШ и миелитом, приведшим к нижнему парапарезу. Результат предшествующего лечения преднизолоном в дозе 60 мг/сут, затем ЦФ по 1 г ежемесячными «пульсами» на протяжении 5 мес был недостаточным. Через месяц после монотерапии РТМ пациентка смогла вставать с посторонней помощью, а еще через 6 мес – самостоятельно ходить. Двое больных БШ с криоглобулинемическим васкулитом, у которых после лечения РТМ улучшение клинических проявлений, сопровождающееся исчезновением криоглобулинемии, сохранялось на протяжении 8 мес наблюдения, описаны J. Gottenberg и соавт. [45].

Терапия РТМ, как правило, приводит к снижению уровней ревматоидного фактора (РФ) и иммуноглобулинов, но не оказывает влияния на титры антинуклеарного фактора (АНФ) и антиядерных антител. В-клеточная деплеция на фоне лечения РТМ достигается практически у всех больных БШ. Продолжительность деплеции В-лимфоцитов, по данным разных авторов, составляет 6–9 мес [41, 44, 46–49]. R. Seror и соавт. [44] только у одного больного с рефрактерной MALT-лимфомой ОУСЖ не удалось достичь элиминации периферических В-клеток. У 3 больных, остающихся в ремиссии, наблюдалось появление В-клеток с 9-го месяца после терапии РТМ. У 5 больных, трое из которых имели криоглобулинемический васкулит, наблюдался рецидив системных проявлений заболевания, который происходил в течение 3 мес после восстановления уровня В-лимфоцитов в периферической крови и совпадал с повышением концентрации маркеров В-клеточной активации (IgG, РФ, гамма-глобулины). Имеются данные о том, что динамика В-лимфоцитов в периферической крови коррелирует с титрами РФ и выраженностью саливации, как объективной, так и субъективной. При этом эффект повторного курса РТМ не отличался от предыдущего – снижение числа В-клеток, уровня РФ и увеличение саливации на 3-й месяц, с обратной динамикой с 6-го месяца [49]. V. Devauchelle-Pensec и соавт. [46], применив половинную дозу РТМ, показали, что число В-клеток в периферической крови стало уменьшаться через 1 нед, деплеция получена на 12-й неделе, а на 20-й неделе началось нарастание уровня В-лимфоцитов, который восстановился к 36-й неделе. Кроме того, авторы продемонстрировали достижение В-клеточной деплеции в биоптатах малых слюнных желез больных БШ. Деплеция В-лимфоцитов после двух инфузий РТМ по 375 мг/м^2 достигается как в периферической крови, так и в слюнных железах, подтверждается данными J. Pers и соавт. [52]. В периферической крови супрессия В-клеток продолжалась ма-

ксимально до 10 мес у 14 из 15 больных БШ. В малых слюнных железах В-лимфоциты отсутствовали в течение 12 мес и становились определяемыми через 24 мес после лечения. Хотя генотип рецептора FcγRIIIa был представлен тремя вариантами (5 – FF, 9 – VF, 1 – VV), различий в достижении В-лимфоцитарной деплеции не обнаружено, что привело авторов к заключению о возможном отсутствии взаимосвязи между полиморфизмом FcγRIIIa и ответом на терапию РТМ при БШ [52]. В ОУСЖ отмечено уменьшение, но не полное исчезновение В-клеток в лимфоидном инфильтрате. В биоптатах ОУСЖ 5 больных БШ, оцененных до и спустя 3 мес после терапии РТМ, показано уменьшение лимфоидной инфильтрации вследствие изменения соотношения В- и Т-клеток, исчезновение лимфоэпителиальных поражений в двух и герминальных центров в трех случаях, редифференциация лимфоэпителиальных поражений с элиминацией интраэпителиальных лимфоцитов, регенерацией протоковых эпителиоцитов и снижением изначально повышенной пролиферации базальных протоковых клеток и ацинарной паренхимы [53].

Известно, что лечение РТМ приводит к повышению сывороточного уровня BAFF [44, 54]. Этим фактом может объясняться устойчивость и развитие обострений заболевания. Так, лечение РТМ сопровождалось повышением уровня BAFF и снижением уровня маркеров В-клеточной активации. Уменьшение уровня BAFF через 8–9 мес после достижения В-клеточной деплеции было ассоциировано с нарастанием величины IgG, РФ и гамма-глобулинов перед клиническим рецидивом [44]. Была выявлена обратная зависимость между сывороточным уровнем BAFF и продолжительностью В-клеточной деплеции: чем выше уровень BAFF, тем короче временной интервал до восстановления числа В-лимфоцитов [52].

L. Quartuccio и соавт. [55] представлено описание 51-летней больной БШ со смешанной моноклональной криоглобулинемией, приведшей к развитию системного васкулита (пурпура, сенсорная аксональная полинейропатия, язвы голеней), и MALT-лимфомой ОУСЖ IE стадии. После четырех инфузий РТМ по 375 мг/м^2 еженедельно не получено ни клинического улучшения, ни изменений гистологической картины ОУСЖ. Улучшения не наблюдалось и после дальнейшего применения ЦФ (суммарно 9 г). Тогда была предпринята билатеральная субтотальная паротидэктомия, однако через год вновь наблюдался рецидив MALT-лимфомы, подтвержденный биопсией. Повторно назначен РТМ, 8 инфузий по 375 мг/м^2 (650 мг), в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг в течение 1 мес и снижением до 5 мг/сут на протяжении 4 мес. Несмотря на эффект РТМ относительно В-клеточных биомаркеров (снижение, но не нормализация уровня РФ, криоглобулинов, иммуноглобулинов) и персистирующую деплецию В-клеток в периферической крови до 6 мес, нейропатия не улучшилась, размеры язв сократились только на четверть к 6-му месяцу и рецидивировали к 12-му месяцу, размеры ОУСЖ не изменились. Уровень сывороточного BAFF сначала снижался в течение первого месяца (что может быть следствием высоких доз преднизолона, которые использовались с этой целью), затем увеличился к 3-му месяцу после окончания терапии и сохранялся высоким в течение 10 мес наблюдения. К 3-му месяцу после окончания терапии РТМ стал нарастать уровень РФ и криоглобулинов. Обширная экспрессия BAFF и BAFF-рецепторов в ОУСЖ наблюдалась до и после лечения РТ. Авторы полагают, что интенсивность экспрессии BAFF может обусловливать резистентность к РТМ при БШ, и высказываются о потенциальной необходимости назначения анти-BAFF-терапии.

С 2002 г. появились описания отдельных случаев использования РТМ при локализованных MALT-лимфомах слюнных желез у больных БШ [42, 43, 56, 57]. J. Gottenberg и соавт. [44] описали две лимфомы MALT-типа, леченные РТМ: успешно леченную лимфому желудка и безуспешно – лимфому ОУСЖ [45]. В 2007 г. R. Seror и соавт., включив еще три случая лимфом (одна нодальная лимфома маргинальной зоны, одна MALT-лимфома желудка и легких и одна В-клеточная крупноклеточная; у двух последних больных РТМ при-

менялся в комбинации с CHOP – полихимиотерапией, включающей ЦФ, доксорубицин, винкристин и ПЗ), сообщили о 80% частоте достижения полной клинической ремиссии, причем гистологическая ремиссия была продемонстрирована при лимфомах желудка.

В единственном открытом проспективном исследовании J. Pijpe и соавт. [41] из 7 MALT-лимфом ОУСЖ стадии IE, пролеченных РТМ (4 – монотерапия, 3 – в комбинации с малыми дозами преднизолона, метотрексата или азатиоприна), полная клиническая ремиссия, оцененная через 3 мес, получена в 3 случаях, тогда как у 3 больных изменений не произошло, и у одного больного наблюдалось прогрессирование. В целом, суммируя существующие описания локализованных MALT-лимфом ОУСЖ при БШ, из 11 больных клиническая ремиссия после курса РТМ (375 мг/м^2 4 раза) была достигнута в 45% случаев (4 больных получали монотерпию РТМ, 1 – в сочетании с азатиоприном; табл. 12.2).

Возможность достижения гистологической ремиссии локализованных MALT-лимфом ОУСЖ после терапии РТМ оценена у единичных больных БШ, тогда как о возможности молекулярной ремиссии (исчезновения В-клеточной клональности) данные отсутствуют. J. Pijpe и соавт. [42] удалось достичь клинической, гистологической и иммуноморфологической ремиссии MALT-лимфомы ОУСЖ у больного БШ [42]. B. Somer и соавт. [43] получили только частичный клинический эффект и сохраняющиеся гистологические признаки лимфомы.

Полная ремиссия в течение 2-летнего наблюдения сохранялась после лечения MALT-лимфом слюнных желез (3 случая) и нодальной лимфомы маргинальной зоны (1 случай) комбинацией РТМ с CHOP [58]. Надо отметить, что гистологически экстранодальные лимфомы характеризовались наличием признаков трансформации в высокую степень злокачественности – пролиферацией крупных В-клеток, которые формировали солидные фокусы и широкие поля, оставляя только небольшие участки MALT-компонента. Кроме того, наблюдалась диссеминация лимфомного процесса с вовлечением легких и костного мозга. Через пару лет эти же авторы подтвердили свои предыдущие результаты, дополнив их еще двумя случаями нодальных лимфом – маргинальной зоны лимфатических узлов и диффузной В-клеточной крупноклеточной [59]. При этом 2-летняя выживаемость больных, леченных по схеме CHOP с РТМ, составила 100%, по сравнению с 37% у больных, получавших терапию без РТМ [60].

Таблица **12.2**

Результаты лечения РТМ больных БШ с локализованными MALT-лимфомами ОУСЖ

Автор, год	Количество пациентов	Сопутствующая терапия	Клинический ответ
Shin W. et al. [40]	1	Нет	Есть
Somer B. et al. [43]	1	Нет	Есть
Pijpe J. et al. [41]	7	Нет – 4 ГК 15 мг/сут – 1 ГК 7,5 мг/сут + метотрексат – 1 ГК 5 мг/сут + азатиоприн – 1	Есть – 2, нет – 2 Нет Нет Есть
Seror R. et al. [44]	1	Нет	Нет
Quartuccio L. et al. [55]	1	ГК 1 мг/кг в день	Нет
Итого	11	Нет ответа – 6 (3 – с сопутствующей терапией) Есть ответ – 5 (1 – с сопутствующей терапией)	

Во всех публикациях, посвященных использованию РТМ при БШ, отмечаются хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов и инфекционных осложнений. Частота инфузионных реакций на фоне терапии РТМ составляла от 13 до 17% [41, 44–47]. Больные жаловались на головную болью, озноб, лихорадку, зуд, кожные высыпания. В основном эти проявления были связаны со скоростью введения препарата. Так, V. Devauchelle-Pensec и соавт. [46] описывают развитие этих реакций при достижении скорости инфузии 200 мг/ч и спонтанный регресс симптомов при снижении скорости введения до 100 мг/ч [46]. В некоторых случаях для купирования клинических проявлений требовалось применение ГК [47].

Побочные реакции по типу сывороточной болезни наблюдалось у 5–20% пациентов с БШ [41, 48]. Колебания частоты этих осложнений являются следствием различной премедикации ГК. Действительно, в первом исследовании монотерапия РТМ проводилась с премедикацией 25 мг преднизолона внутривенно [41]. При усилении премедикации ГК (100 мг внутривенно и 60–15 мг/сут перорально в течение 5 дней) отмечалось снижение частоты сывороточных реакций [48].

По данным J. Pijpe и соавт. [41], антихимерные антитела были обнаружены у 4 из 15 (27%) больных ранней БШ, у троих из которых терапия РТМ была прекращена после второй инфузии из-за развития сывороточноподобных реакций (лихорадка, артралгии и артриты, миалгии, у двоих – пурпура на нижних конечностях, гистологичически проявляющаяся периваскулярной лимфоцитарной инфильтрцией в дерме и подкожной клетчатке, без признаков лейкоцитокластического васкулита, но с отложением IgA, IgM и комплемента в сосудистой стенке). Эти осложнения были успешно лечены пульс-терапией ГК. R. Seror и соавт. [44] указывают, что у одного пациента с обнаруженными антихимерными антителами развилась сывороточноподобная реакция (гриппоподобный синдром, лихорадка, артралгии и кожные высыпания – пурпура и уртикарные). Следует отметить, что это был один из двух пациентов, рефрактерных к РТМ, у которого не удалось достичь В-клеточной деплеции и ремиссии MALT-лимфомы слюнных желез. В одном случае авторы отметили развитие herpes zoster [41]. По данным недавнего РПКИ, частота инфекций у больных БШ, леченных РТМ, составила 55%, а у больных в группе плацебо – 44% [48]. Не было тяжелых, требующих госпитализации инфекций. По данным французского регистра, лечение РТМ осложнялось инфекциями у больных, получавших комбинированную терапию РТМ и иммуносупрессантами [50]. Так, инфекционные осложнения развились у 2 (22%) из 9 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом: в одном случае параллельно с РТМ назначались ГК 60 мг/сут и микофенолата мофетил, в другом – ГК 15 мг/сут и азатиоприн.

Мы имеем **собственный опыт** лечения РТМ БШ: системных форм и ассоциированных MALT-лимфом слюнных желез. Терапия РТМ проводилась 13 больным с системными проявлениями БШ (криоглобулинемическим васкулитом, ГН) и 17 больным БШ, имеющим MALT-лимфомы ОУСЖ. Четверо пациентов имели сочетание криоглобулинемического васкулита и MALT-лимфомы. Монотерапию РТМ получили 11 больных и комбинированную терапию с ЦФ – 19 больных БШ. У трех пациентов, которым назначалась монотерапия РТМ, лечение цитостатиками было прекращено из-за побочных эффектов (лейкопения, гепатотоксичность) за 2, 12 и 24 мес до назначения РТМ. В качестве премедикации перед каждой инфузией РТМ использовался метилпреднизолон 500 мг внутривенно капельно. Характеристика больных БШ до начала лечения РТМ представлена в табл. 12.3. Из 12 больных только у одного васкулит был обусловлен поликлональной криоглобулинемией, в остальных случаях определялась смешанная моноклональная криоглобулинемия. Все пациенты с криоглобулинемическим васкулитом имели пурпуру (и язвенно-некротическое поражение в одном случае), большинство – сенсорную или сенсорно-моторную по-

линейропатию. У 5 больных на комбинированной терапии ГН (в двух случаях с нефротическим синдромом) был ассоциирован с криоглобулинемическим васкулитом. Один случай мезангиопролиферативного ГН протекал без наличия криоглобулинемии. Из 8 больных БШ, получивших монотерапию РТМ, у 6 MALT-лимфомы ограничивались ОУСЖ, у двух было вовлечение слезных и подчелюстных слюнных желез. В 9 из 12 случаев, леченных комбинацией РТМ и ЦФ, MALT-лимфомы локализовались только в околоушных железах. Одна больная БШ, имеющая, помимо ОУСЖ, поражение регионарных лимфатических узлов и мягких тканей лица, получала комбинированную терапию РТМ (суммарно 7 г) и талидомидом 200 мг/сут в течение 10 мес. К 3-му месяцу после монотерапии РТМ клинико-лабораторная ремиссия криоглобулинемического васкулита достигнута у всех 4 больных; к 6-му месяцу у троих наблюдался рецидив, и у одной больной сохранялась ремиссия. Достигнута и сохраняется клинико-лабораторная ремиссия ГН, хотя гистологически остаются признаки мезангиопролиферативного нефрита (длительность наблюдения 18 мес). После комбинированной терапии РТМ и ЦФ признаки криоглобулинемического васкулита регрессировали у 6 больных, улучшение (исчезновение пурпуры и язвенно-некротического поражения кожи, отсутствие mIgMk в сыворотке, но наличие криоглобулинов и BJk в моче) наблюдалось у одной пациентки, ремиссия криоглобулинемического васкулита к 3-му месяцу и рецидив к 6-му месяцу после окончания терапии были у одной больной, которая получила редуцированный курс – РТМ 1 г и ЦФ 1 г. Клинико-лабораторная ремиссия ГН к 6-му месяцу наблюдения достигнута у трех больных (у одной из которых к 12-му месяцу наблюдения доказана гистологическая ремиссия), ремиссия к 3-му месяцу и рецидив к 6-му месяцу отмечены у одной больной, отсутствие эффекта и летальный ис-

Таблица **12.3**

Характеристика пациентов, получавших лечение РТМ

Показатель	Монотерапия (n=11)	Комбинированная терапия (n=19)
Возраст, годы*	53 (48–60)	51 (43–59)
Длительность БШ, годы*	10 (3–20)	9 (6–19)
Криоглобулинемическая пурпура	4	7 + 1 – язвенно-некротическое поражение
ГН: – мезангиопролиферативный – диффузный мембранопролиферативный – очаговый мембранопролиферативный	1	(1 – неудачная биопсия) 2 (с НС – 1) 2 (с НС – 1)
Полинейропатия (сенсорная/сенсорно-моторная)	3 (1/2)	3 (2/1)
РФ, МЕ/мл*	345 (65–1248)	179 (84–423)
Гамма-глобулины, %* (норма 8,5–15,1%)	15,4 (14,6–19)	15,5 (13–20)
Криоглобулины и mIg	4	7 + 1 – поликлональные
IgG, МЕ/мл* (норма 95–235 МЕ/мл)	219 (174–278)	201 (129–266)
Дефицит иммуноглобулинов	0	3
В-лимфоциты, %* (норма 6–19%)	13,6 (40,1–5,5)	5,3 (2,3–11)

Примечание. *– показатели представлены в виде медианы, в скобках – интерквартильный размах.

ход – у одной пациентки. У больной с рецидивом криоглобулинемического васкулита II типа и ГН после комбинированной терапии РТМ и ЦФ поддерживающая монотерапия РТМ позволяет сохранять ремиссию в течение последних 24 мес.

Терапия РТМ позволила улучшить объективные функциональные показатели слюнных и слезных желез. На фоне комбинированной терапии РТМ и ЦФ прирост саливации и слезопродукции был больше, по сравнению с монотерапией РТМ, причем до начала лечения в обеих группах больных уровень стимулированной сиалометрии и теста Ширмера в среднем был одинаковым – 0 мл и 5 мм соответственно.

Во всех случаях за одним исключением была достигнута деплеция В-лимфоцитов в периферической крови. У больной с васкулитом вследствие поликлональной криоглобулинемии и диффузным мембранопролиферативным ГН с тяжелым нефротическим синдромом (суточная протеинурия достигала 9–11 г) уровень В-лимфоцитов периферической крови не опустился ниже 3,5%. Это был единственный случай безуспешного лечения РТМ и ЦФ, закончившийся летальным исходом. На фоне терапии РТМ, как моно-, так и комбинированной, наблюдалось снижение концентрации РФ, гамма-глобулинов, IgG, но без развития дефицита.

Монотерапия РТМ в средней дозе 2,5 г была проведена 8 больным БШ с MALT-лимфомами ОУСЖ, из которых двое больных после курса РТМ получали малые дозы лейкерана (у этих больных была отмечена гистологическая ремиссия). Из 6 больных, получивших только курс РТМ, полная клиническая ремиссия достигнута в 83% случаев, а добиться и гистологической ремиссии удалось в половине наблюдений. При комбинации РТМ (в средней дозе 2,5 г) и ЦФ (в средней дозе 5 г) клиническая ремиссия MALT-лимфом слюнных желез наблюдалась у всех 13 больных (100%). В повторных биопатах околоушных желез 12 больных БШ через 3 мес после окончания терапии гистологические и иммуногистохимические признаки лимфом исчезли в 83% случаев. Возможность достижения молекулярной ремиссии MALT-лимфом оценивалась путем определения В-клеточной клональности (реарранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР) в биоптатах околоушных желез. После курса монотерапии РТМ В-клеточная клональность выявлялась у всех трех обследованных больных. Интересно, что молекулярная ремиссия MALT-лимфомы впоследствии была достигнута у одной из этих больных, которая получала поддерживающую терапию РТМ по 500 мг каждые 2 мес (кумулятивная доза составила 6,5 г). После комбинированной терапии РТМ и ЦФ В-клеточная клональность в биоптатах ОУСЖ не выявлялась в 60% случаев (у 3 из 5 обследованных больных).

Переносимость терапии РТМ была удовлетворительной. Инфузионные реакции в виде зуда слизистых оболочек верхних дыхательных путей наблюдались в двух случаях. Инфекции (2 – пневмония, 2 – инфекции верхних дыхательных путей, 1 – пневмония и herpes labialis) встречались у больных только на фоне комбинированной терапии РТМ и ЦФ, у троих из которых был изначальный дефицит IgG.

Таким образом, терапия РТМ, как в монорежиме, так и в комбинации с ЦФ, позволяла достичь ремиссии криоглобулинемического васкулита, ГН, а также MALT-лимфом слюнных желез при БШ. Следует отметить, что до использования РТМ у половины больных без явного успеха в отношении криоглобулинемического васкулита применялся ЦФ, в том числе и в виде комбинированной пульс-терапии с ГК, а также проводилась экстракорпоральная терапия.

Применение РТМ позволяет контролировать различные проявления БШ – системные, функциональной железистой недостаточности, злокачественной лимфопролиферации. Литературные сведения и собственный опыт позволяют сделать вывод, что РТМ может улучшить клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kassan S., Moutsopoulos H. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 2004;164:1275–84.
2. Васильев В.И. Болезнь Шёгрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007;347 с.
3. Skopouli F., Dafni U., Ioannidis J., Moutsopoulos H. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Sem Arthr Rheum 2000;29:296–304.
4. Ioannidis J., Vassiliou V., Moutsopoulos H. et al. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2002;46:741–7.
5. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Ю. и др. Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шёгрена. Совр ревматол 2008;2:39–57.
6. Carson S. Sjögren's syndrome. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;1149–68.
7. Thanou-Stavraki A., James J. Primary Sjögren's syndrome: current and prospective therapy. Semin Arthr Rheum 2008;37:273–92.
8. Mackay F., Groom J., Tangye S. An important role for B-cell activation factor and B cells in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Cur Opin Rheum 2007;19:406–13.
9. Lavie F., Miceli-Richard C., Quillard J. et al. Expression of BAFF (BLyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. J Pathol 2004;202:496–502.
10. Daridon C., Devauchelle V., Hutin P. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2007;56:1134–44.
11. Adamson T., Fox R., Frisman D. et al. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. J Immunol 1983;130:203–8.
12. Larsson A., Bredberg A., Henriksson G. et al. Immunohistochemistry of the B-cell component in lower lip salivary glands of Sjögren's syndrome and healthy subjects. Scand J Immunol 2005;61:98–107.
13. Xanthou G., Tapinos N., Polihronis M. et al. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 1999;118:154–63.
14. Tsunawaki S., Nakamura S., Ohyama Y. et al. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjögren's syndrome. J Rheumatol 2002;29:1884–96.
15. Dimitrou I., Kapsogeorgou E., Moutsopoulos H. et al. CD40 on salivary gland epithelial cells: high constitutive expression by cultured cells from Sjögren's syndrome patients indicating their intrinsic activation. Clin Exp Immunol 2002;127:386–92.
16. Ittah M., Miceli-Richard C., Gottenberg J. et al. B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. Arthr Res Ther 2006;8:51.
17. Xanthou G., Polihronis M., Tzioufas A. et al. 'Lymphoid' chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Possible participation in lymphoid structure formation. Arthr Rheum 2001;44:408–18.
18. Salomonsson S., Larsson P., Tengner P. et al. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. Scand J Immunol 2002;55:336–42.
19. Barone F., Bombardieri M., Manzo A. et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2005;52:1773–84.
20. Vogelsang P., Jonsson M., Dalvin S. et al. Role of dendritic cells in Sjögren's syndrome. Scand J Immunol 2006;64:219–26.
21. Stott D., Hiepe F., Hummel M. et al. Antigendriven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. J Clin Invest 1998;102:938–46.
22. Amft N., Curnow S., Scheel-Toellner D. et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2001;44:2633–41.
23. Salomonsson S., Jonsson M., Skarstein K. et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2003;48:3187–201.
24. Jonsson M., Szodoray P., Jellestad S. et al. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. J Clin Immunol 2005;25:189–201.
25. Cupedo T., Mebius R. Role of chemokines in the development of

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

secondary and tertiary lymphoid tissues. Semin Immunol 2003;15:243–8.
26. Nakajima K., Itoh K., Nagatani K. Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2007;36:365–72.
27. Sutherland A., Mackay F., Mackay C. Targeting BAFF: immunomodulation for autoimmune diseases and lymphomas. Pharmacol Ther 2006;112:774–86.
28. Dorner T., Putterman C. B cells, BAFF/zTNF4, TACI, and systemic lupus erythematosus. Arthr Res 2001;3:197–9.
29. Ohata J., Zvaifler N., Nishio M. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. J Immunol 2005;174:864–70.
30. Cheema G., Roschke V., Hilbert D. et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. Arthr Rheum 2001;44:1313–9.
31. Stohl W. B lymphocyte stimulator protein levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. Curr Rheumatol Rep 2002;4:345–50.
32. Groom J., Kalled S., Cutler A. et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. J Clin Invest 2002;109:59–68.
33. Mariette X., Roux S., Zhang J. et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2003;62:168–71.
34. Szodoray P., Jellestad S., Alex P. et al. Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanning cytometry in Sjögren's syndrome with special emphasis on BAFF. J Clin Immunol 2004;24:600–11.
35. Do R., Hatada E., Lee H. et al. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. J Exp Med 2000;192:953–64.
36. Ng L., Ng C., Woehl B. et al. BAFF costimulation of Toll-like receptor activated B-1 cells. Eur J Immunol 2006;36:1837–46.
37. Mackay F., Woodcock S., Lawton P. et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med 1999;190:1697–710.
38. Rahman Z., Rao S., Kalled S. et al. Normal induction but also progression of germinal center responses in BAFF and BAFF-R deficient mice. J Exp Med 2003;198:1157–69.
39. Vora K., Wang L., Rao S. et al. Cutting edge: germinal centers in the absence of B cell-activating factor belonging to the TNF family are impaired maturation and function. J Immunol 2003;171:547–51.
40. Shih W.J., Ghesani N., Hongming Z. et al. F-18FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjögren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. Clin Nucl Med 2002;27:142–3.
41. Pijpe J., van Imhoff G., Spijkervet F. et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. Arthr Rheum 2005;52:2740–50.
42. Pijpe J., van Imhoff G., Vissink A. et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma. Ann Rheum Dis 2005;64:958–60.
43. Somer B., Tsai D., Downs L. et al. Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. Arthr Rheum Arthr Care Res 2003;49:394–8.
44. Seror R., Sordet C., Guillevin L. et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2007;66:351–7.
45. Gottenberg J., Guillevin L., Lambotte O. et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2005;64:913–20.
46. Devauchelle-Pensec V., Pennec Y., Morvan J. et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of Rituximab (anti-CD20). Arthr Rheum 2007;57:310–7.
47. Dass S., Bowman S., Vital E. et al. Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo controlled pilot study. Ann Rheum Dis 2008;67:1541–4.
48. Meijer J., Meiners P., Vissink A. et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2010;62:960–8.
49. Meijer J., Pijpe J., Vissink A. et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. Ann Rheum Dis 2009;68:284–5.
50. Terrier B., Launay D., Kaplanski G. et al. Safety and efficacy of Rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French autoImmunity and Rituximab registry. Arthr Care Res 2010;12:1787–95.
51. Yamout B., El-Hajj T., Barada W. et al. Successful treatment of refractory neuro-Sjögren with rituximab. Lupus 2007;16:521–3.
52. Pers J., Devauchelle V., Daridon C. et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of Rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2007;56:1464–77.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

53. Pijpe J., Meijer J., Bootsma H. et al. Clinical and histological evidence of salivary gland restoration sapports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 2009;60:3251–6.
54. Lavie F., Miceli-Richard C., Ittah M. et al. Increase of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab: insights into a new regulating system of BAFF production. Ann Rheum Dis 2007;66:700–3.
55. Quartuccio L., Fabris M., Moretti M. et al. Resistance to rituximab therapy and local BAFF overexpression in Sjögren's syndrome-related myoepithelial sialadenitis and low-grade parotid B-cell lymphoma. Open Rheumatol J 2008;2:38–43.
56. Harner K., Jackson L., Drabick J. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. Rheumatology 2004;43:1309–10.
57. Ramos-Casals M., Lopez-Guillermo A., Brito-Zeron P. et al. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjögren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. Lupus 2004;13:969–71.
58. Voulgarelis M., Giannouli S., Anagnostou D. et al. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non Hodgkin's lymphomas. Rheumatology 2004;43:1050–3.
59. Voulgarelis M., Giannouli S., Tzioufas A. et al. Long-term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone). Ann Rheum Dis 2006;65:1033–7.
60. Voulgarelis M., Dafni U., Isenberg D. et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. Arthr Rheum 1999;42:1765–72.

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 13 Терапия ритуксимабом криоглобулинемического васкулита

В.И. Васильев

Криоглобулинемический васкулит – иммунокомплексно-опосредованный васкулит мелких, реже средних сосудов, вызванный криоглобулинами, с клиническими проявлениями в виде пурпуры, артралгий, а также поражения периферической и центральной нервной системы, почек, легких. Криоглобулинемия означает наличие в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые преципитируют при температуре ниже 37 °С и растворяются при нагревании. Согласно классификации J. Brouet криоглобулинемия подразделяется на три типа [1]. Тип I – моноклональные иммуноглобулины одного класса, которые встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях, таких как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз. Этот тип криоглобулинемии может сопровождаться криоглобулинемическим васкулитом и проявляться гипервязким синдромом, ишемией конечностей, некрозами, синдромом Рейно. Тип II (25%) – смешанные моноклональные криоглобулины, состоящие из поликлонального и моноклонального иммуноглобулина, обладающего активностью ревматоидного фактора (РФ); моноклональный компонент чаще представлен IgM, однако встречаются IgA и IgG [2]. Наиболее частыми причинами данного типа криоглобулинемии являются инфицирование вирусом гепатита С (HCV-инфекция) и болезнь Шёгрена (БШ). Криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением внутренних органов (нервной системы, почек, желудочно-кишечного тракта – ЖКТ, легких) и прогностически неблагоприятным течением обусловлен II типом криоглобулинемии. Тип III (60–75%) – смешанные поликлональные криоглобулины, представленные поликлональными иммуноглобулинами разных классов, один из которых, как правило, IgM РФ. Они выявляются при инфекционных, а также при аутоиммунных (ревматиодный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.) заболеваниях и некоторых опухолях.

Около 50–70% больных с криоглобулинемией инфицированы HCV, отношение криоглобулинов II и III типов у больных с HCV составляет 1,6:1–2:1 [3–5]. У 5–15% HCV-инфицированных пациентов развивается криоглобулинемический васкулит. При БШ криоглобулинемия выявляется у 30–40% больных, при этом смешанная моноклональная криоглобулинемия (СМК) определяется в 40% случаев [6]. Эссенциальный (идиопатический) криоглобулинемический васкулит встречается у 5–10% больных [3–5].

Выделяют легкие (пурпура, артралгии) и тяжелые, угрожающие жизни (гломерулонефрит – ГН, распространенный васкулит и др.) проявления криоглобулинемического васкулита. Основным проявлением считается рецидивирующая пурпура (70–90% случаев), возникающая, как правило, на нижних конечностях. Кожные высыпания могут быть представлены петехиальными, везикулезными, уртикарными или эритематозными элементами. Язвенно-некротические поражения кожи существуют длительно, торпидны к проводимой терапии, часто инфицируются.

Поражение периферической нервной системы наблюдается у 20–55% больных. Наиболее часто описывается дистальная сенсорная или сенсорно-моторная полинейропатия

[3, 7, 8]. Нейрофизиологически выявляют аксональную дегенерацию, признаки демиелинизации или аксонально-демиелинизирующую нейропатию. Имеется корреляция с васкулитом мелких сосудов и инфильтрацией периваскулярной области мононуклеарами при биопсии нерва и кожного лоскута.

У 1/3 больных наблюдается поражение почек. Мембранопролиферативный (70–80%) и мезангиопролиферативный (10–20%) ГН является наиболее частым типом поражения почек при СМК [7–9].

Редкими проявлениями считаются васкулит сосудов ЖКТ, чаще всего мезентериальных, поражение легких по типу интерстициального пневмонита с кровохарканьем или легочным кровотечением, выпотным плевритом, васкулит коронарных сосудов с развитием инфаркта миокарда, перикардита и/или сердечной недостаточности [3, 7, 8, 10, 11].

Существует несколько подходов к терапии васкулита, обусловленного криоглобулинемией. При наличии HCV-инфекции противовирусное лечение позволяет добиться удаления этиологического агента и улучшить течение криоглобулинемического васкулита. Так, сочетание рибавирина с пегилированным интерфероном α (Пег-ИФ α) по сравнению с комбинацией со стандартным интерфероном α (ИФ α) приводило к лучшему клиническому (68% против 56%), вирусологическому (63% против 53%) и иммунологическому ответу (58% против 31%) независимо от HCV-генотипа и вирусной нагрузки [12]. У 56% больных отмечались побочные явления (утомляемость, лихорадка, миалгии, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, зуд). Патогенетическое лечение, включающее иммуносупрессивные средства (как правило, циклофосфан – ЦФ), глюкокортикоиды (ГК), плазмаферез, используются при серьезных проявлениях криоглобулинемического васкулита, таких как ГН, тяжелая нейропатия, обширные кожные изъязвления, и пока ожидается медленный ответ на антивирусную терапию. В крупном ретроспективном исследовании, даже применяя такой агрессивный подход, добиться длительной ремиссии ГН удалось только у 14% больных, и 10-летняя выживаемость составила 49% [13]. Однако и тот, и другой вариант терапии может оказаться неэффективным, противопоказанным или непереносимым.

Учитывая, что СМК является отражением пролиферации клонов В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональный IgMk с активностью РФ, в лечении криоглобулинемического васкулита стал применяться ритуксимаб (РТМ). Известны как описания отдельных случаев, так и исследования небольших групп пациентов, имеющих криоглобулинемический васкулит, с наличием и отсутствием HCV-инфекции. РТМ, как правило, назначался по 375 мг/м^2 в неделю на протяжении 4 нед (табл. 13.1, 13.2).

Так, K. Arzoo и соавт. [14] приводят описание 71-летней женщины с эссенциальной СМК, проявляющейся пурпурой, сенсорной полинейропатией, ГН с острой почечной недостаточностью. РТМ в данном случае оказался эффективен после безуспешного применения ГК в высоких дозах в течение нескольких месяцев.

По данным французского регистра больных с аутоиммунными заболеваниями, РТМ назначался 8 больным с эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом, у 3 из которых, помимо поражения кожи и суставов, была полинейропатия, у 4 – ГН [15]. Трое больных были резистентны к предшествующему лечению ГК и цитостатиками; 6 из 8 больных параллельно с РТМ лечили ГК 80–100 мг/сут (в среднем 40 мг/сут). Клиническая эффективность была оценена у 5 больных: в 4 случаях достигнут полный ответ, включая один случай ГН с сопутствующей терапией ГК 80 мг/сут, и в одном случае – частичный ответ. Из половины пролеченных больных, у которых оценивалась иммунологическая эффективность РТМ, полный и частичный ответ наблюдался в равном соотношении. В 4 случаях при комбинированной терапии РТМ с высокими дозами ГК развивались тяжелые инфекционные осложнения.

Таблица **13.1**

Результаты международных исследований по применению РТМ при криоглобулинемическом васкулите

Показатель	Sansonno D. et al. [18]	Zaja F. et al. [16]	Petrarca A. et al. [24]	Saandoun D. et al. [28]	Terrier B. et al. [15]	Rocatello D. et al. [17]	Rocatello D. et al. [22]	Quartuccio L. et al. [20]	Viscenti M. et al. [27]
Число пациентов	20	15	19	20	12	12	6	5	6
Средний возраст, годы	Н.д.	64,4	63	61	57	61,9	64,2	57	69,3
Пол, ж/м	16/4	11/4	13/6	14/6	4/8	Н.д.	5/1	4/1	4/2
Тип криоглобулинемии: II III	 13 7	 15	 17 2	 18 0	 10 1	 12	 6	 5	 6
HCV +, n (%)	20 (100)	12 (80)	19 (100)	20 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (100)	5 (100)	6 (100)
Цирроз печени/ХВГС	1/19	Н.д.	15	Н.д.	Н.д.	Н.д.	1	2/3	Н.д
Пурпура (ПО на терапию РТМ/ЧО)	16 (14/0 к 12 мес)	12 (11/1 к 3 мес)	17 (14/3)	14	8	3	4 (4/0)	4 (4/0)	4(4/0)
Язвы (ПО/ЧО)	7 (3/2 к 12 мес)	5 (5/0 к 6 мес)	3 (3/0)				1 (1/0)	0	3 (2/0)
Артралгия (ПО/ЧО)	20 (8/8 к 12 мес)	4 (2/2 к 6 мес)	15 (15/0)	11	6	0	6 (6/0)	1 (1/0)	2 (2/0)
Нейропатия по ВАШ (ПО/ЧО), ЭНМГ	14 (6/6 к 12 мес)	 8 (1/7) 8 (0/0)	 18 (11/3) 2 (0/0)	16	6	12	 5 (0/5) 5 (0/0)	 2 (1/1)	
Нефрит (ПО/ЧО): – протеинурия до/после (ПО/ЧО) – эритроцитурия до/после (ПО/ЧО)	1 (ЧО – к 12 мес) Нет ответа – у 1	2 (1/0) У 1 – ПО, нет ответа – у 1 У 1 – ПО, нет ответа – у 1	5 (2/3)	10	4	7	6 (5/1) У 5 – ПО, у 1 – ЧО	У 5 (3/2) У 5 (ПО – у 3, ЧО – у 2) У 5 (ПО – у 2)	2 (0/1) У 1 – ЧО
Лимфома – НХЛ (ПО/ЧО)	0	3 (2/1)	0	4	4		1 (1/0)	0	0
Другие проявления		Аутогемолитическая анемия – 1 (ПО – у 1), аутоиммунная нейтропения – 1 (ПО – у 1)	Аутогемолитическая анемия – 1 (1/0) Тромбоцитарная тромбоцитопения – 1 (1/0)						

Продолжение табл. **13.1**

Показатель	Sansonno D. et al. [18]	Zaja F. et al. [16]	Petrarca A. et al. [24]	Saandoun D. et al. [28]	Terrier B. et al. [15]	Rocatello D. et al. [17]	Rocatello D. et al. [22]	Quartuccio L. et al. [20]	Viscenti M. et al. [27]
Средний период наблюдения, мес	12	6	6				12	9 (9; 21)	
Ответ на лечение:	Ответившие – 16 (80%), не ответившие – 4 (20%)					У 100% – ЧО			
– клинический, ПО/ЧО				16 (80%)/ 3 (15)	7 (58%)/ 1 (9%)				
– иммунологический, ПО/ЧО				12 (67%)/ 6 (33%)	5 (46%)/ 4 (36%)				
– стойкий вирусологический, ПО/ЧО				11 (55%)	0				
Криоглобулины, мг/дл	9,45	1305 (до лечения); 767 (3 мес); 819 (6 мес)	Криокрит: 1,7% (до); 0,5% (6 мес), у 9 – ПО	1,25 – более медленное восстановление уровня криоглобулинов (в 2 раза)	0,66	Криокрит: 2,2% (до); 0,3% (18 мес)	Криокрит: 3,8% (до); 1,6% (2 мес); 0,2% (конец наблюдения)	2532 (до); 1357 (2 мес); 1086 (6 мес); 2002 (9 мес); (ПО отмечен у 1 больного, гомозиготного VV по генотипу FcγRIIIa)	Криокрит: 22,3% (до); 6,3% (21 мес)
РФ, среднее значение, МЕ/мл (норма <15 МЕ/мл)	У ответивших – 669 (до); 449 (12 мес) У не ответивших – 489 (до); 435,2 (12 мес)	536 (до); 121 (3 мес); 137 (6 мес)	175 (до); 225 (6 мес)	182	329	550 (до); 250 (18 мес)	648 (до); 184 (2 мес); 188 (конец наблюдения)	1572 (до); 1414 (2 мес); 678 (6 мес); 824 (9 мес)	Н.д.
С4, среднее значение, мг/дл (норма 10–40 мг/дл)	У ответивших – 6,8 (до), 8,8 (12 мес) У не ответивших – 4,0 (до), 4,5 (12 мес)	2 (до); 8 (3 мес); 8 (6 мес)	16 (до); 34 (6 мес)	8	9 (до); 17 (6 мес); 16 (12 мес)	6 (до); 15 (18 мес)	3 (до); 11 (2 мес); 9 (конец наблюдения)	5,4 (до); 3,8 (2 мес); 4,6 (6 мес); 5,6 (9 мес)	Н.д.
Деплеция CD19, %	100	100; деплеция сохранялась у 100% к 6 мес	100	100; медленнее проходило восстановление CD19	100	100	100	100	67

Продолжение табл. **13.1**

Показатель	Sansonno D. et al. [18]	Zaja F. et al. [16]	Petrarca A. et al. [24]	Saandoun D. et al. [28]	Terrier B. et al. [15]	Rocatello D. et al. [17]	Rocatello D. et al. [22]	Quartuccio L. et al. [20]	Viscenti M. et al. [27]
Вирусная нагрузка, среднее значение, МЕ/мл	У ответивших – 4,77 · 10^5 (до); 7,65 · 10^5 (12 мес) У не ответивших – 4,5 · 10^5 (до); 4,5 · 10^5 (12 мес)	Изначально высокая – у 3 (к 6 мес без динамики), нарастание вирусной нагрузки до высокой – у 2; у 2 – без динамики, у 1 – снижение вирусной нагрузки	2,62 · 10^6 (до); 4,82 · 10^6 (3 мес); 2,02 · 10^6 (6 мес)	5,8 · 10^5	6,1 · 10^5	Стабильная или снижение	6,25 · 10^6 (до); н.д.; вирусная нагрузка сохранялась стабильной	Н.д.	Вирусная нагрузка не изменилась – у 2, снизилась – у 2, выросла – у 1
АЛТ, среднее значение, Ед/л	У ответивших – 64,0 (до); 71,0 (12 мес) У не ответивших – 46,0 (до); 64,0 (12 мес)	Изначально – незначительное повышение – у 3 больных, после лечения у 1 нормализовалась	63,6 (до); 56,6 (3 мес); 51,4 (6 мес)	Н.д.	Н.д.	Н.д.	27,3 (до); 21,5 (2 мес); 58,7 (в конце наблюдения). У 1 больной – повышение АЛТ	Стабильное – у 1, снижение – у 4. 63,4 (до); 43,6 (2 мес); 44,8 (6 мес); 53,8 (9 мес)	Н.д.
Схема введения РТМ в дозе 375 мг/м^2 в неделю	4 нед	4 нед	4 нед	4 нед	4 нед	4 нед + на 1-й и 2-й месяц по 500 мг	4 нед (2) + на 1-й и 2-й месяц по 500 мг (1) + 500 мг дважды (3)	4 нед	250 мг дважды (через 2 нед) + 500 мг на 16-й и 22-й неделях
Использование дополнительных препаратов	Н.д.	У 6 – ПЗ в дозе от 5 до 25 мг/сут	У 2 больных через 6 мес + Пег-ИФ + Р	+ Пег-ИФ α + Р через 1 мес, ГК	ГК, ПФ	–	–	ГК 4–6 мг/сут у 1 больного	–
Предыдущая терапия	ГК, ИФ	ГК, ИФ, Р, ЦФ, ПФ, АЗА, ЦС, ВВИГ, CVP	Н.д.	Н.д.	–	Н.д.	ЦФ, ГК, ИФ + Р, ПФ	Пег-ИФ α + Р, ПФ, ИФ, ЦФ	ГК, ИФ, ЦФ, ПФ
Побочные эффекты	Сепсис – 1	Тромбоз артерии сетчатки – 1	Нет			Нет	Нет	У 1 больного – умеренная нейтропения на 2-й месяц	Нет

Продолжение табл. **13.1**

Показатель	Sansonno D. et al. [18]	Zaja F. et al. [16]	Petrarca A. et al. [24]	Saandoun D. et al. [28]	Terrier B. et al. [15]	Rocatello D. et al. [17]	Rocatello D. et al. [22]	Quartuccio L. et al. [20]	Viscenti M. et al. [27]
Рецидивы		У 5 больных (пурпура – у 1, язвы –у 1, НХЛ – у 1, аутоиммунная цитопения – у 1, нейропатия – у 2). 1 больной умер от ХПН, у 1 первично развилась диффузная В-крупноклеточная лимфома	Нет					У 3 (нефрит – у 3 и полинейропатия – у 1) на 7, 12 и 5-й месяц соответственно	1 больной умер от перфорации кишечника и септического шока
Повторные введения РТМ (схемы)		500 мг/нед 4 раза при обострении	Нет				Поддерживающая терапия 500 мг дважды в 1-й и 2-й месяцы после первого курса	У 2 – повторный курс 500 мг 4 раза при обострении. У 2 – поддерживающая терапия: у первого пациента – 500 мг 4 раза на 6-й и 12-й месяц; у второго пациента – 500 мг раз в 2 мес, 3 введения	У 1 больного повторные введения 500 мг на 16-й и 22-й неделях (без эффекта)

Примечание. ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ПЗ – преднизолон; Р – рибавирин; ЛЕ – лейкеран; ПФ – плазмаферез; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЦС – циклоспорин, АЗА – азатиоприн, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, н.д. – нет данных, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Таблица **13.2**

Обзор по применению РТМ в единичных наблюдениях криоглобулинемического васкулита

Показатель	Lamprecht P. et al. [31]	Quartuccio L. et al. [32]	Petrarca A. et al. [33]	Pereira P. et al. [34]	Cai F. et al. [35]
Число пациентов	1	3	2	1	1
Возраст, годы	45	1) 58 2) 62 3) 50	1) 58 2) 65	42	54
Пол	ж	1) ж 2) ж 3) м	1) м 2) ж	ж	м
Тип криоглобулинемии	II	У всех II	У всех II	Смешанная криоглобулинемия	II
HCV	+	Все +	Все +	+	+
Генотип HCV	1b	1) 1b 2) 1b 3) 3	Все 1b	1a/1b	1a
Вирусная нагрузка	Н.д.	Н.д.	1) $5{,}75 \cdot 10^5$ МЕ/мл (до); $7{,}9 \cdot 10^5$ (после) 2) $3{,}5 \cdot 10^5$ МЕ/мл (до); $6{,}8 \cdot 10^5$ (после)		Н.д.
ИГА хронического гепатита; F по METAVIR, цирроз печени по Чайлд-Пью	A1; F1	Н.д.	1) цирроз B8 – A6 (к 6 мес) 2) цирроз C11 – B7 (к 6 мес)	A2; F3	Н.д.
АЛТ, Ед/л	32 – н.д.	Н.д.	1) 55(до); 31 (после) 2) 46 (до); 54 (после)	Норма (до) – норма (в конце наблюдения)	28–40 (3 мес) – 41 (9 мес)
Период наблюдения, мес	5	6	6	20	9
Клинические проявления до лечения и оценка ответа на терапию РТМ в конце наблюдения	Пурпура – ПР ППНП – ЧР Поражение ЖКТ – ПР НХЛ – ПР	1) нефрит – ПР (протеинурия – ПР, эритроцитурия – ПР), пурпура – н.д., ППНП – н.д. 2) нефрит (МПГН) – ПР (протеинурия – ПР, эритроцитурия – ПР), ППНП – н.д. 3) нефрит (МПГН) – ЧР (протеинурия – ЧР, эритроцитурия – ПР), ППНП –н.д.	1) пурпура – ПР к 1 мес, ППНП – ЧР к 1 мес 2) пурпура – ПР к 3 мес, ППНП – ЧР к 3 мес	Пурпура – ПР (к 2 мес), язвы – ПР (к 2 мес) затем на 6-й месяц рецидив, самостоятельное заживление на 9-й месяц. Артралгии – ПР (к 2 мес) ППНП – ПР (к 6 мес)	Пурпура – ПО Артриты – ПО Язвы – ПО ППНП – улучшение (н.д.)

Продолжение табл. **13.2**

Показатель	Lamprecht P. et al. [31]	Quartuccio L. et al. [32]	Petrarca A. et al. [33]	Pereira P. et al. [34]	Cai F. et al. [35]
Дополнительные данные		При повторной биопсии почек пациентов 2 и 3 – значительное уменьшение числа ИК + незначительное увеличение степени фиброза. У всех в костном мозге отмечен переход моноклональной В-клеточной экспансии в поликлональную	При повторной биопсии печени у больного 1 исчезла лимфоидная инфильтрация печени		К 19 мес – обострение васкулита
Криоглобулины, мг/дл	626,2 (до); значительное снижение (после)	1) 3550 (до); н.д. (после) 2) 2993 (до); н.д. (после) 3) 324 (до) н.д. (после)	Криокрит, %: 1) 5 (до); 1 (после) 2) 80 (до); 80 (после)	1479 (до); 0 (к 20 мес)	18 (до); отриц. (3 мес) отриц. (9 мес)
РФ, Ед/мл	450 (до); н.д. (после)	1) 418 (до); н.д (после) 2) 3710 (до); н.д. (после) 3) 86 (до); н.д. (после)	1) 115 (до); 2020 (после) 2) 28 300 (до); 21 000 (после)	Н.д.	116 (до); н.д. (3 мес); н.д. (6 мес)
С4, мг/дл (норма 10–40)	<9 (до); н.д. (после)	1) 2 (до); н.д. (после) 2) 12 (до); н.д. (после); 3) 12 (до); н.д. (после)	1) 12 (до); 3 (после) 2) <0,15 (до); 12 (после)	Н.д. (до); 14,3 (в конце наблюдения)	0,03 (до); 0,15 (3 мес); н.д. (6 мес)
Деплеция CD19, %	100	100 У 66% – к 6-му месяцу (деплеция CD19+ в костном мозге была у 1 больного)	100	100	100
Схема введения РТМ в дозе 375 мг/м^2	500 мг каждые 3 нед, 6 раз	500 мг/нед, 4 раза	500 мг/нед, 4 раза	500 мг/нед, 4 раза	500 мг/нед, 4 раза
Использование дополнительных препаратов	ПЗ 5 мг/сут + ЦФ 800 мг/3 нед	Н.д.	–	–	–
Предыдущая терапия	ГК, ИФ + Р, ПФ	Н.д.	ИФ + Р, Пег-ИФ α + Р	ИФ + Р, Пег-ИФ α + Р	ГК, ИФ + Р, Пег-ИФ α + Р
Побочные эффекты	Нет	Нет	Нет	После 1 введения – лихорадка, крапивница	Нет

Примечание. ППНП – периферическая полинейропатия (установление характера по ЭНМГ, ответ оценивался по ВАШ); МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит; С4 –фракция 4 комплемента; ИГА – индекс гистологической активности (по степеням); F – стадия фиброза; ХГ – хронический гепатит; ИК – иммунные комплексы; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия (⩾50% улучшение).

В исследование F. Zaja и соавт. [16] было включено 15 пациентов с СМК (12 из них – с HCV-инфекцией) с неэффективностью предшествующей терапии ГК и/или ЦФ с противовирусными препаратами или без них. РТМ эффективно влиял на кожные проявления – пурпура и язвы исчезли у всех пациентов (с полным заживлением язв в течение 3–4 мес). Однако на 6-м месяце наблюдения у 2 из 11 больных рецидивировала пурпура, и у 1 из 5 вновь появились язвы на нижних конечностях. Объективного улучшения полинейропатии по данным электронейрографии (ЭНГ) не произошло, хотя субъективно имелась хорошая динамика. Из двух случаев мембранопролиферативного ГН в одном (с недавним началом нефрита – 1 мес) наблюдалась быстрая ремиссия с исчезновением протеинурии и инактивацией мочевого клеточного осадка, в другом случае длительно текущего ГН с хронической почечной недостаточностью лечение РТМ было прекращено после второй инфузии из-за остро развившегося левостороннего амавроза вследствие тромбоза артерии сетчатки. Других острых или отсроченных побочных реакций или инфекционных осложнений не наблюдалось. Значительное снижение уровня криоглобулинов (с полным исчезновением у 3 из 13 больных на 3-м месяце), РФ, IgM, сопровождающееся нарастанием величины С4, было отмечено после лечения почти в половине случаев. Уровни IgG, IgA существенно не изменились. В-клеточная деплеция продолжалась в течение 6 мес. HCV-сывороточная вирусная нагрузка увеличилась у 2 из 8 пациентов.

Эффективность РТМ при HCV-ассоциированной СМК с системными проявлениями подтверждается и в работе D. Roccatello и соавт. [17], причем указывается на отсутствие изменений величины вирусной нагрузки. 12 пациентов с HCV-инфекцией и СМК с системными проявлениями, включающими ГН (в 6 из 7 случаев – диффузный мембранопролиферативный), некротизирующий кожный васкулит (в 4 случаях – обширные кожные язвы), полинейропатию (в 4 из 12 случаев тяжелую), моноклональную В-клеточную инфильтрацию костного мозга (в 5 случаях), были пролечены РТМ (после еженедельных 4 инфузий по 375 мг/м^2 дополнительно назначалось 2 инфузии один раз в месяц) в связи с неэффективностью или непереносимостью традиционной терапии. Уровни протеинурии, криоглобулинемии, РФ, СОЭ существенно снизились, наблюдалось повышение сывороточного С4. Концентрация IgG не изменилась. Обнаружено исчезновение моноклональной В-клеточной экспансии из костного мозга. Клинические проявления васкулита регрессировали или улучшились. Не было отмечено ни острых, ни отсроченных побочных эффектов РТМ.

В другом исследовании РТМ оценивался у 20 больных с криоглобулинемическим васкулитом и HCV-ассоциированным хроническим активным гепатитом, с резистентностью к терапии ИФ [18, 19]. Криоглобулинемия была II типа в 65% случаев, в остальных – III типа. Результаты исследования свидетельствуют, что 16 (80%) пациентов имели полный ответ на терапию РТМ, что выражалось в положительной динамике клинических (исчезновение пурпуры – 88%, заживление кожных язв – 60%, улучшение полинейропатии – 50%) и лабораторных признаков (снижение уровня криокрита: у 3 больных – 19% – криоглобулинемия исчезла; уменьшение содержания РФ, титров анти-HCV антител). После лечения РТМ было отмечено исчезновение В-клеточной клональности, определявшейся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по тяжелым цепям иммуноглобулинов, увеличение почти в 2 раза количества HCV РНК в криопреципитатах (клинического значения возросшая виремия не имела) у пациентов с хорошим ответом на терапию. Продолжительность деплеции и сроки восстановления В-лимфоцитов не различались среди больных, ответивших и не ответивших на терапию РТМ. Клинический рецидив заболевания, сопровождающийся нарастанием криоглобулинемии и уровня РФ, наблюдался у 1/4 пациентов через 7 мес.

Существуют публикации о применении РТМ при ГН, обусловленном HCV-ассоциированной СМК. L. Quartuccio и соавт. [20] назначали РТМ в виде монотерапии 5 па-

циентам с активным ГН, двое из которых были резистентны к лечению Пег-ИФ α. В 3 случаях нефрит был мембранопролиферативным и в одном – мезангиопролиферативным. Длительность ГН составляла в среднем 32 мес. На 2-м месяце наблюдения отмечалось снижение протеинурии в среднем с 1,7 до 0,5 г/сут. Уровни креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) нормализовались у всех 3 пациентов. Клиническая ремиссия в течение 21 мес получена у одного больного после первого курса РТМ. Три пациента имели рецидив (нарастание протеинурии и мочевого осадка) на 5, 7, 12-й месяц, двум из них проведен повторный курс РТМ с эффектом – у одного достигнута ремиссия, у другого проводилась поддерживающая терапия РТМ (одна инфузия в 2 мес). На фоне лечения РТМ в одном случае встречалась умеренная нейтропения, в другом – инфузионная реакция (брадикардия, гипотензия). Вирусная нагрузка не нарастала. Только один пациент с длительной ремиссией ГН был гомозиготен по высокоаффинным аллелям FcγRIIIa (VV), остальные – гетерозиготны (VF). Предполагается, что полиморфизм FcγRIIIa рецептора может влиять на степень В-клеточной деплеции посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и быть связан с эффективностью лечения [21].

Исследование D. Roccatello и соавт. [22] также сфокусировано на эффективности РТМ при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом ГН. Шесть пациентов с HCV-инфекцией и СМК, проявляющейся поражением почек в 5 случаях, и резистентные или нетолерантные к общепринятой терапии, были лечены РТМ. Отмечено уменьшение протеинурии (в среднем с 2 г/сут до полного исчезновения), СОЭ и криокрита. Уровни РФ и IgM начали падать со 2-го месяца после первого назначения РТМ, достигали максимального снижения к 6 мес и оставались стабильными к 12 мес. Параллельно наблюдалось повышение С4. HCV-вирусная нагрузка не изменялась. Исчезновение пурпуры у всех больных было быстрым (через 2 нед), кожные язвы зажили к 2 мес, прекратились артралгии, определенно уменьшились парестезии, но без электронейрографической положительной динамики. Не было ни острых, ни отсроченных побочных эффектов.

В открытом проспективном исследовании продемонстрирована эффективность монотерапии РТМ при полинейропатии, ассоциированной с HCV-криоглобулинемическим васкулитом и резистентной к стандартному лечению ГК, цитостатиками и в отдельных случаях ИФ [23]. Показано улучшение не только клинических признаков (исчезновение парестезий у 45%, жжения стоп – у 67%, астении – у 83% больных), но и электронейрографических характеристик (увеличение амплитуды М-ответа, скорости проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам).

Безопасность и эффективность РТМ у пациентов с HCV-криоглобулинемическим васкулитом и тяжелым поражением печени была оценена A. Petrarca и соавт. [24]. В исследование было включено 19 пациентов (средний возраст 63 года), 17 из которых имели II тип криоглобулинемии и 2 – III тип. Поражение печени было представлено хроническим гепатитом у 4 больных, 15 человек имели цирроз (класс по Чайлду: А – у 9, В – у 5, С – у 1). К 6 мес после окончания терапии наблюдалась клинико-лабораторная эффективность (полный ответ): регресс пурпуры у 82% (14/17), кожных язв у 67% (2/3), субъективное улучшение полинейропатии у 61% (11/18), ремиссия гломерулонефрита у 40% (2/5; у 3/5 – частичная), исчезновение криоглобулинемии – у 47% (9/19; у 5/19 – нет ответа). Величина сывороточной HCV РНК непосредственно после лечения и к 3 мес наблюдения увеличивалась практически вдвое, однако возвращалась к исходному значению к 6 мес. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) существенно не изменился при терапии РТМ. У 2 пациентов, у которых бралась повторная биопсия печени после лечения, гистологической динамики обнаружено не было. Отмечено повышение уровня сы-

вороточного альбумина, уменьшение асцита, функционального класса печеночной недостаточности по Чайлду, уменьшение потребности в диуретиках, парацентезе, количестве инфузий альбумина.

Моноклональная экспансия В-клеток – один из ключевых компонентов патогенеза СМК. L. Quartuccio и соавт. [25] изучена связь между клинической эффективностью РТМ при ГН, обусловленном СМК, и исчезновением костномозговой В-клеточной клональной пролиферации. Три пациента с HCV-ассоциированной СМК и ГН пролечены РТМ, через 6 мес наблюдения мочевой осадок стал неактивным у всех, протеинурия сохранялась до 1 г/сут только у одного, ренальная функция улучшилась у двух больных. Повторная биопсия почки в двух случаях показала уменьшение иммунокомплексных депозитов. До терапии костномозговая В-клеточная экспансия была моноклональная (у 2) или олигоклональная (у 1), через 6 мес после терапии РТМ – у всех поликлональная. По мнению авторов, эффективность РТМ при СМК-ассоциированном ГН может быть связана с селективной элиминацией патогенных аутореактивных В-клеточных клонов в костном мозге, даже в отсутствие полного удаления В-лимфоцитов в костном мозге.

Известно о возможности развития тяжелых системных реакций, обусловленных РТМ, у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [26]. Лекарственная реакция описана у 6 из 22 пациентов (27%). После введения РТМ на 1–2-й день наблюдалось обострение криоглобулинемического васкулита (2 больных; с поражением сердца, почек, ЖКТ, неврологическими нарушениями) либо на 7–9-й день после инфузии развивалась сывороточноподобная болезнь (4 больных; лихорадка, артралгии, сыпь, повышение лабораторных воспалительных параметров). Авторы обнаружили формирование криопреципитирующих иммунных комплексов между РФ-позитивным IgMk смешанной криоглобулинемии и РТМ. Базальный высокий уровень криоглобулинемии, низкая сывороточная концентрация С4, а также доза РТМ 1000 мг на инфузию были ассоциированы с развитием подобных лекарственных реакций.

В одной из работ оценивалась эффективность низких доз РТМ – две инфузии по 250 мг/м^2 с интервалом в неделю [27]. В пилотное исследование включены 6 пациентов с HCV-ассоциированной СМК с системными проявлениями в виде некротизирующего кожного васкулита, ГН, пурпуры, периферической нейропатии, кишечного васкулита. Ранее больные были резистентны к терапии ИФ и ГК. Полный клинический и лабораторный ответ был достигнут в 4 из 6 случаев. Пациент с язвенным поражением кожи, который не ответил на низкие дозы РТМ, был далее безрезультатно лечен двумя инфузиями РТМ по 375 мг/м^2. У этого больного не было получено В-клеточной деплеции. Повышение вирусной нагрузки определялось в одном случае. Пациент с кишечным васкулитом погиб от сепсиса вследствие перфорации кишечника.

При комбинированном лечении РТМ, Пег-ИФ α и рибавирином клинический ответ отмечался у 90% больных, из которых в 30% случаев был достигнут вирусологический (удаление HCV РНК), иммунологический (исчезновение криоглобулинемии и нормализация С4), а также молекулярный (отсутствие В-клеточной клональности) ответ. Никто из этих пациентов не имел рецидива за 4 года наблюдения [28, 29].

Результаты сочетанного лечения РТМ и Пег-ИФ α с рибавирином, представленные D. Saadoun и соавт. [28], свидетельствуют, что этот вариант терапии может быть удачным при HCV-СМК васкулите с тяжелыми органными поражениями. В исследование включено 16 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, которые были резистентны (n=11) или имели рецидив (n=5) после предшествующего лечения стандартным ИФ α или Пег-ИФ α в комбинации с рибавирином. Терапия РТМ проводилась по стандартной схеме, затем в течение года больные получали Пег-ИФ α и рибави-

рин. 14 пациентов имели смешанную моноклональную IgMk и 2 – смешанную поликлональную криоглобулинемию. Клинические проявления были представлены пурпурой и полинейропатией (81%), поражением почек (44%), артралгиями (38%), язвами голеней (13%). 69% пациентов имели повышение АЛТ, 25% – цирроз печени. Генотип HCV в большинстве случаев (n=10) был первым.

В результате терапии клинический ответ наблюдался в среднем через 6 мес в 15 (94%) случаях, в 63% из которых достигнута полная ремиссия (HCV РНК и криоглобулины не определялись). Язвы голеней зажили у всех больных, пурпура перестала рецидивировать у 85%, артралгии прекратились у 83%, проявления ГН улучшились у 57% и полинейропатии – у 38%. Гематурия исчезла у всех 7 пациентов, протеинурия – у 5 из 7 (71%), гломерулярная фильтрация повысилась у 4 из 6 (67%) пациентов с почечной недостаточностью. Больные, у которых достигался полный клинический ответ, имели значимо меньшую длительность васкулита и вирусную нагрузку.

В-клеточная деплеция получена во всех случаях, появление В-лимфоцитов наблюдалось через 6 мес. Незначительное повышение вирусной нагрузки отмечено после четвертой инфузии РТМ. Дальнейшая противовирусная терапия приводила к снижению вирусной нагрузки с полным исчезновением HCV РНК в 69% случаев, причем негативация HCV РНК была отмечена в 80% случаев при полном клиническом ответе и в 33% – при частичном ответе или без ответа на терапию. Уровень АЛТ снижался и нормализовался у 64% больных. Криоглобулинемия регрессировала у 63% пациентов и снизилась более чем наполовину у 31%. Уровень С4 нарастал и нормализовался у 57% больных. Существенно уменьшилась величина РФ и IgM.

Средний период наблюдения после прекращения антивирусной терапии составил 19,4 мес. Один пациент из этого исследования умер от печеночной недостаточности вследствие цирроза печени. У двух больных через 2,5 мес после прекращения противовирусного лечения был рецидив заболевания (пурпура, нейропатия, артралгии), что сопровождалось появлением HCV РНК, нарастанием криоглобулинемии и количества В-клеток. Переносимость терапии была хорошей в 14 из 16 случаев (в одном – ухудшение периферической нейропатии, в другом – обострение кожного псориаза, оба связаны с терапией Пег-ИФ α). Незначительные побочные эффекты отмечались в 75% случаев (анемия – 8 больных, слабость – 3, лихорадка – 2, депрессия – 2, тромбоцитопения – 1) [28].

Установлены преимущества комбинированной терапии РТМ, Пег-ИФ α и рибавирином по сравнению с монотерапией противовирусными препаратами [29]. В исследовании участвовали 93 пациента с HCV (у 68% – генотип 1) хроническим активным гепатитом (у 72% – повышение АЛТ) и криоглобулинемическим васкулитом (у 84% – II тип). Клинически васкулит проявлялся пурпурой (66%), полинейропатией (72%), артралгиями (39%), ГН (33%). 38 пациентов получали вначале РТМ 375 мг/м^2 еженедельно в течение 4 нед, затем через месяц Пег-ИФ α + рибавирин в течение года. Оставшиеся 55 пациентов были лечены только противовирусными препаратами. Оценка эффективности проводилась через 6 мес после прекращения противовирусной терапии. Полный клинический ответ трактовался как исчезновение всех клинических проявлений, частичный – как улучшение по крайней мере половины клинической симптоматики. Иммунологический ответ считался полным при отсутствии криоглобулинемии, частичным – при более чем 50% снижении уровня криоглобулинов. Под стойким вирусологическим ответом понималось отсутствие сывороточной HCV РНК в течение 6 мес после прекращения терапии. Рецидив рассматривался также в течение 6 мес после прекращения лечения.

Частота полного клинического ответа была одинаковой в обеих группах, за исключением более высокой эффективности лечения ГН при добавлении РТМ к противовирус-

ным препаратам (табл. 13.3, 13.4). Временной интервал до достижения клинической ремиссии был короче при комбинированной терапии Пег-ИФ α + рибавирин с РТМ (5,4 мес) по сравнению с антивирусным лечением (8,4 мес). Отмечено повышение иммунологической эффективности при комбинации Пег-ИФ α + рибавирин с РТМ. Процентное содержание клональных В-клеток в периферической крови (определяемое по реаранжировке генов вариабельного сегмента V1-69 тяжелых цепей иммуноглобулинов) после комбинированной терапии с РТМ уменьшилось более значимо (49,7±10% до лечения и 10,6±4% после), чем после монотерапии (соответственно 38,5±19 и 19,7±2%) [29].

Таблица **13.3**

Сравнительная эффективность (%) терапии РТМ + Пег-ИФ α + рибавирин и Пег-ИФ α + рибавирин у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [29]

Ответ	РТМ + Пег-ИФ α + рибавирин (n=38)	Пег-ИФ α + рибавирин (n=55)	p
Клинический:			
– полный	73,7	72,7	0,98
– частичный	23,7	23,6	
– нет	2,6	3,6	
– рецидив	18,9	18,8	
Иммунологический:			
– полный	68,4	43,6	0,001
– частичный	26,3	45,6	
– нет	5,2	10,9	
– рецидив	18,4	18,1	
Вирусологический:			
– отсутствие сывороточной HCV РНК	58	60	0,99

Таблица **13.4**

Динамика проявлений гломерулонефрита в зависимости от вида терапии [29]

Показатель	РТМ + Пег-ИФ α + рибавирин (n=21)	p	Пег-ИФ α + рибавирин	p
Полный ответ, n (%)	17/21 (81)		4/10 (40)	0,04
Креатинин, мкмоль/л:				
– до	218±47		150±31	
– после	137±27	0,03	169±44	0,28
СКФ, мл/мин:				
– до	43±6		58±7	
– после	58±5	0,01	59±10	0,41
Суточная протеинурия, г:				
– до	3,5±0,9		3,1±0,9	
– после	0,3±0,1	0,01	1,2±0,5	0,46
Гематурия, n (%):				
– до	19/21 (91)		9/10 (90)	
– после	2/21 (11)	0,001	2/10 (20)	0,43

Показано, что добавление противовирусных препаратов, Пег-ИФ α и рибавирина, к терапии РТМ увеличивает частоту полного клинического, иммунологического ответа и уменьшает вероятность рецидивов (табл. 13.5) [30]. Исследование включало 32 пациента с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом: 20 больных получали РТМ в сочетании с Пег-ИФ α и рибавирином и 12 больных – монотерапию РТМ. Больные характеризовались наличием пурпуры (69%), полинейропатии (69%), артралгий (53%), миалгий (19%), поражением почек (44%), ЖКТ (9%), сердца (9%), центральной нервной системы (6%). Клиническое улучшение наблюдалось в среднем через 6,8 мес у пациентов, леченных комбинированной терапией РТМ с Пег-ИФ α и рибавирином, и через 3,5 мес – у пациентов после монотерапии РТМ; иммунологический ответ отмечался в среднем через 7 и 5 мес соответственно.

В-клеточная деплеция соотносилась с клиническим ответом в 92% случаев и с иммунологическим ответом – в 96%, тогда как отсутствие деплеции В-клеток было ассоциировано с клинической и иммунологической резистентностью к терапии. Среди пациентов с В-клеточным восстановлением более 50 клеток в 1 мм^3 у 36% наблюдался клинический и у 70% – иммунологический рецидив. Отмечено, что среди пациентов с В-клеточным восстановлением и отсутствием элиминации вирусной РНК у 57% был клинический рецидив и у 100% – иммунологический рецидив, тогда как никто из пациентов с В-клеточной деплецией и вирусологическим ответом не имел рецидива.

Все клинические и иммунологические рецидивы (n=11) были HCV РНК-позитивными: либо не было вирусологического ответа на комбинированную терапию РТМ с Пег-ИФ α и рибавирином (n=5), либо пациенты были лечены монотерапией РТМ (n=6).

Переносимость РТМ была хорошей, за исключением развития в 19% случаев сывороточноподобных реакций. У пациентов, леченных РТМ без антивирусной терапии, сохранялась стабильной сывороточная величина HCV РНК и АЛТ [30]. Это обнадеживает относительно использования РТМ без антивирусных препаратов у HCV-инфицированных пациентов.

Мы провели терапию РТМ (по 500 мг еженедельно в течение 4 нед) 8 больным с криоглобулинемическим васкулитом (табл. 13.6). Все пациенты имели маркеры HCV-инфекции: анти-HCV, HCV РНК (1b генотип – у 7, 3a/3c – у 1). Смешанная моноклональная

Таблица **13.5**

Эффективность РТМ в виде монотерапии или с Пег-ИФ α + рибавирин у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [30]

Ответ	**РТМ + Пег-ИФ α + рибавирин (n=20)**	**РТМ (n=12)**
Клинический:		
– полный	80% (16/20)	58% (7/12)
– частичный	15% (3/20)	9% (1/12)
– нет	5% (1/20)	33% (4/12)
– рецидив	15% (3/20)	33% (4/12)
Иммунологический:		
– полный	67% (12/18)	46% (5/11)
– частичный	33% (6/18)	36% (4/11)
– нет	0% (0/18)	18% (2/11)
– рецидив	28% (5/18)	50% (6/12)
Вирусологический:		
– отсутствие сывороточной HCV РНК	55% (11/20)	Не изменилась

Таблица **13.6**

Основные клинико-лабораторные проявления криоглобулинемического васкулита у больных с хроническим вирусным гепатитом С

Показатель	Пациенты							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст/пол	59/ж.	49/ж.	48/м.	74/ж.	46/ж.	62/ж.	54/м.	62/ж.
Тип криоглобулинемии (моноклональный компонент)	II (IgMk – 4,5 г/л)	II (BJk: в моче – 0,23 г/л, в крови – 190 мг/мл)	II–III (IgMk + IgGk – следы)	III	II (IgMk – 2,6 г/л)	II (IgMk – следы)	II (IgMk – следы)	II (IgMk – 7,1 г/л)
Длительность васкулита, мес	72	48	48	156	24	120	48	60
Длительность хронического гепатита, мес	72	48	72	72	156	48	24	204
HCV-генотип	1b	1b	3a/3c	1b	1b	1b	1b	1b
Предшествующая терапия	ГК, ЦФ, пульс-терапия ГК	Пег-ИФ α + Р	Р, ГК, ПФ	ЛЕ	ЛЕ, ГК	ИФ (3 курса)	ГК, ЦФ, ПФ, пульс-терапия ГК	ГК
Поражение печени (оценка по Knodell ИГА и F или тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью)	Н.д.	Цирроз (В8)	Цирроз (А6)	Цирроз (А6)	ХГ (ИГА6; F1)	Цирроз (А5)	ХГ (ИГА8; F3–4)	Цирроз (А5)
Системные проявления:								
– поражение кожи	Пурпура (++)	Язвенные элементы на коже плеч, зоны «декольте», лице	Пурпура (++)	Пурпура (+)	Пурпура (++)	Пурпура (++)	Пурпура (+)	Пурпура +
– артралгии/артриты	+/+	–/–	+/–	+/+	+/+	+/–	–/–	–/–
– полинейропатия (по ЭНМГ)	–	+	+	+	–	+	+	+
– гломерулонефрит	+	+	+	–	+	–	+	–
– синдром Шёгрена	–	–	–	+	–	–	–	+
– НХЛ	–	–	–	–	–	–	–	+
– поражение легких	–	–	–	Пневмофиброз диффузный	–	–	–	–
Антитела к тромбоцитам		+	+			+		
Криоглобулины (кач.)	+4	+4	+4	+4	+4	+3	+4	+4
С4, г/л (норма 0,1–0,4 г/л)	0,05	0,01	<0,063	0,09	<0,06	<0,06	<0,06	0,3
РФ, МЕ/мл (норма 0–15 МЕ/мл)	407,9	49,4	518	40,5	139,4	196,8	404,2	781
IgM, МЕ/мл (норма 60–405 МЕ/мл)	560	589	462	500	407	246	301	898
IgG, МЕ/мл (норма 95–235 МЕ/мл)	74	145	120	301	171	159	36	110
CD19, % (норма 6–19%)	11,9	0,7	23,5	18,1	16,5	25,9	13,2	0,2
АНФ (норма <1/160)	1/160 sp	1/320 sp	1/320 sp	1/320 sp	1/320 sp	1/640 sp+h	Отриц.	1/320 sp
Период наблюдения, мес	3	6	6	3	9	3	6	21
Выбыли из наблюдения							Из-за декомпенсации цирроза печени	Подозрение на туберкулез

криоглобулинемия была у 6 пациентов (IgMk – у 5, BJk – у 1), также встречалось по одному случаю олигоклональной (IgMk + IgGk) и поликлональной криоглобулинемии. Цирроз печени диагностирован у 5 пациентов: класс А по Чайлд-Пью – у 4, В8 – у 1 (у 2 – варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени, у 1 – асцит 3-й степени, у 4 – портальная гипертензия и гепатоспленомегалия). ГН гистологически подтверждался во всех случаях (n=5): у больных №1 и №2 – диффузный мембранопролиферативный (клинически сопровождался нефротическим и нефритическим синдромами), у пациентов №3 и №7 – мезангиокапиллярный (с нефротическим и нефритическим синдромами), у пациента №5 – минимальный мезангиальный (изолированный мочевой синдром). Полинейропатия выявлялась у 7 больных при электронейромиографии (ЭНМГ): сенсорная аксональная – у одного и сенсорно-моторная аксональная – у четверых, с преимущественным поражением нижних конечностей, аксонально-демиелинизирующая как верхних, так и нижних конечностей – у двоих. Диффузный пневмофиброз был определен у пациентки №4. Необходимо отметить, что у больной с синдромом Шёгрена была диагностирована генерализованная В-клеточная лимфома MALT-типа слюнных и слезных желез, маргинальной зоны лимфатических узлов.

Оценка эффективности РТМ проводилась через 3 и 6 мес после окончания лечения. Все пациенты параллельно принимали метипред 4 мг/сут, кроме двух случаев: пациентка №2 получала метипред 24 мг/сут, пациент №7 – 20 мг/сут с последующим снижением дозы до 4 мг/сут. Пурпура оценивалась по следующей условной шкале: (+) – ограниченная пурпура; (++) – пурпура, захватывающая обе нижние конечности, распространенная; (+++) – обильная пурпура на коже туловища и нижних конечностей. Оценка клинических, лабораторных и иммунологических показателей производилась по следующему принципу: полный ответ на лечение (нормализация данного параметра), частичный (улучшение более чем на 50% от исходного значения) и отсутствие ответа (улучшение менее 50%).

Данные клинико-лабораторных изменений до и после лечения РТМ показаны в табл. 13.7, 13.8. Из всех представленных системных признаков HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита лучше всего на терапию реагировали кожные проявления и суставной синдром. Частичный ответ на терапию РТМ достигнут у всех 5 больных

Таблица **13.7**

Клиническая оценка эффективности терапии РТМ у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом

Клинические проявления (частота)	Эффективность терапии к 3–6 мес
Артрит + артралгии (n=5)	ПО – 60% ЧО – 40%
Язвенно-деструктивный васкулит (n=1)	ПО – 100%
Пурпура (n=7)	ПО – 86% ЧО – 14%
Периферическая полинейропатия (n=6)	Субъективное улучшение – 67% на 3-й и 6-й месяц ЧО (ЭНГ) – 33% на 6-й месяц
Гломерулонефрит (n=5)	ПО – 75%
Протеинурия (n=4)	ЧО – 25%
Эритроцитурия (n=5)	ПО – 20% ЧО – 40% Отсутствие эффекта – 40%

Таблица **13.8**

Динамика иммунологических параметров, АЛТ и вирусной нагрузки (средние значения)

Месяц	АЛТ, Ед/мл	HCV РНК, · 10^9/л	РФ, МЕ/мл	IgM, МЕ/мл	IgG, МЕ/мл	CD19, %	С4, г/л
0	76,5±60,92	1,13±1,33	317±257,9	495,4±201,4	139,5±79,05	13,15±10,05	0,08±0,09
3-й	53,86±21,49	3,31±3,45	77,71±71,31	332,2±197	159,7±72,53	2,0±3,0	0,07±0,05
6-й	60,6±27,34	2,2±7,94	323±588,4	231,2±130	119,6±29,36	2,76±2,68	0,11±0,09

с ГН. Следует отметить, что полностью протеинурия исчезла у 3 пациентов, эритроцитурия – у одного больного. 4 из 6 больных отметили субъективное улучшение таких проявлений полинейропатии, как парестезии, болевой синдром, в то время как достоверное улучшение по данным повторной ЭНГ установлено только у 2 больных к 6 мес наблюдения. У пациентки с диффузным пневмофиброзом наблюдался регресс рентгенологических изменений к 3 мес после окончания лечения РТМ. У 3 больных циррозом печени с аутоиммунной тромбоцитопенией отмечено уменьшение титра антител к 3 и 6 мес, что привело к нормализации уровня тромбоцитов у одной пациентки, у двух других концентрация тромбоцитов не повысилась, что, вероятно, связано также с гиперспленизмом при циррозе.

Динамика лабораторных показателей отражена в табл. 13.6. Вирусная нагрузка повышалась в среднем в 3 раза относительно исходного уровня к 3 мес, затем к 6 мес постепенно снижалась. Средние значения АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сохранялись стабильными. Криоглобулинемия исчезла у 6 из 8 больных (75%) к 3 мес после курса РТМ, однако к 6 мес наблюдался рецидив криоглобулинемии у 2 из 6 пациентов (33%). Моноклональные иммуноглобулины перестали определяться в сыворотке крови у 1 из 5 больных (20%), их концентрация снизилась до следового уровня в 2 из 5 случаев (40%). У больной с биклональной секрецией IgMk + IgGk отмечалась иммунохимическая ремиссия.

В результате наблюдения зарегистрирован летальный исход у пациентки №6 из-за декомпенсации цирроза печени, печеночной недостаточности. У пациента №7 на 6-й месяц наблюдения был выявлен туберкулез легких с распадом (проведена правосторонняя верхнедолевая лобэктомия).

Применение РТМ позволяет добиться значимых результатов при тяжелых проявлениях СМК-ассоциированного васкулита, а также в ситуациях, резистентных к стандартному лечению. Отмеченное в ряде случаев повышение HCV-нагрузки, надо заметить, без определенного клинического значения, предполагает логичность комбинации РТМ с Пег-ИФ α и рибавирином. Однако при жизнеугрожающих проявлениях криоглобулинемического васкулита целесообразно сочетание РТМ с интенсивными методами терапии (плазмаферез, высокие дозы ГК и иммуносупрессантов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Brouet J., Clauvel E., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases. Amer J Med 1974;57:774–82.
2. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М., 1999;10–32.
3. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients. Semin Arthr Rheum 2004;33(6):355–77.
4. Agnello V., Chung R., Kaplan L. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med 1992;327:1490–5.
5. Cacoub P., Fabiani F., Musset L. et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am J Med 1994;96:124–32.
6. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена.

Тер арх 2004;8:61–8.
7. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O. et al. Cryoglobulinemia vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2002;14:29–35.
8. Tedeschi A., Barate C., Vinola E., Morra E. Crioglobulinemia. Blood Reviews 2007;21:183–200.
9. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек – особенности течения и лечение. Нефрология и диализ 2002;4(1):4–8.
10. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. J Clin Pathol 2002;55:4–13.
11. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 1999;42(12):2507–16.
12. Saadoun D., Resche-Rigon M., Thibault V. et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. Arthr Rheum 2006;54:3696–706.
13. Tarantino A., Campise M., Banfi G. et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1995;47:618–23.
14. Arzoo K., Sadeghi S., Liebman H. et al. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Ann Rheum Dis 2002;61:922–4.
15. Terrier B., Launay D., Kaplanski G. et al. Safety and efficacy of Rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French autoImmunity and Rituximab registry. Arthr Care Res 2010;12:1787–95.
16. Zaja F., De Vita S., Mazzaro C. et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood 2003;101:3827–34.
17. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:111–7.
18. Sansonno D., De Re V., Lauletta G. et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon α with an anti-CD20. Blood 2003;101:3818–26.
19. Sansonno D., Tucci F., Montrone M. et al. B-cell depletion in the treatment of mixed cryoglobulinemia. Dig Liver Dis 2007;39(Suppl. 1):l16–21.
20. Quartuccio L., Soardo G., Romano G. et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. Rheumatology 2006;45:842–6.
21. Anolik J., Campbell D., Felgar R. et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2003;48:455–9.
22. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:3054–61.
23. Cavallo R., Roccatello D., Menegatti E. et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy J Neurol 2009;256:1076–82.
24. Petrarca A., Rigacci L., Caini P. et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. Blood 2010;116:335–42.
25. Quartuccio L., Salvin S., Fabris M. et al. Disappearance of bone marrow B cell clonal expansion in patients with type II hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis after clinical efficient rituximab therapy. Ann Rheum Dis 2008;67:1494–5.
26. Sene D., Ghillani-Dalbin P., Amoura Z. et al. Rituximab may complex with IgM mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. Arthr Rheum 2009;60:3848–55.
27. Visentini M., Granata M., Veneziano M. Efficacy of low-dose rituximab for mixed cryoglobulinemia. Clin Immunol 2007;125:30–3.
28. Saadoun D., Resche-Rigon M., Sene D. et al. Rituximab combined with Peg-Interferon-Ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. Ann Rheum Dis 2008;67:1431–6.
29. Saadoun D., Rigon M., Sene D. et al. Rituximab plus Peg-interferon/ribavirin compared with Peg-interferon/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. Blood 2010;116:326–34.
30. Terrier B., Saadoun D., Sene D. et al. Efficacy and tolerability of Rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus Ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis. A long-term followup study of thirty-two patients. Arthr Rheum 2009;60:2531–40.
31. Lamprecht P., Lerin-Lozano C., Merz H. et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2003;62(12): 1230–3.
32. Quartuccio L., Salvin S., Fabris M. et al. Disappearance of bone marrow B cell clonal expansion in patients with type II hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis after clinical efficient rituximab therapy. Ann Rheum Dis 2008;67(10):1494–595.
33. Petrarca A., Rigacci L., Monti M. et al. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. Dig Liver Dis 2007;39(Suppl. 1):S129–S133.
34. Pereira da Silva Fucuta P., Lemos L.B., de Oliveira Uehara S.N. et al. Long-term efficacy of rituximab in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia. Rheumatol Int 2010;30(11):1515–8.
35. Cai F.Z., Ahern M., Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab. J Rheumatol 2006;33(6):1197–8.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 14 Применение ритуксимаба при IgG4-связанных заболеваниях

С.Х. Седышев, В.И. Васильев

В последнее десятилетие была выделена новая нозологическая форма – IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ). К IgG4-СЗ отнесена группа заболеваний, имеющих два основных признака: повышение концентрации 4-го субкласса IgG в сыворотке и инфильтрация различных органов и тканей IgG4-секретирующими плазмоцитами и эозинофилами с развитием фиброскле роза, облитерирующего флебита [1]. Для обозначения данного синдрома в настоящее время используются такие определения, как «IgG4-связанное системное склерозирующее заболевание», «IgG4-связанное аутоиммунное заболевание», «IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром».

IgG4-СЗ характеризуется широким спектром клинических проявлений, число которых постоянно увеличивается. В настоящее время к ним относятся аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит (опухоль Кюттнера), псевдотумор орбит, забрюшинный и медиастинальный фиброскле роз, тиреоидит Риделя, склерозирующий лимфаденит и т. д. [2–7]. Раньше связь между этими проявлениями заболевания не была очевидной. Однако выявление повышенного сывороточного IgG4 и инфильтрация IgG4-секретирующими плазмоцитами тканей с развитием фиброза и склероза создали предпосылки для выделения нового клинического синдрома и создания диагностических критериев. Диагностически значимым является повышение уровня IgG4 сыворотки >1,35 г/л и соотношение IgG4/IgG-секретирующих плазмоцитов в ткани >50%, определяемое в 5 полях зрения [1]. Болезни Микулича, длительное время считавшейся формой болезни Шёгрена, присуще генерализованное увеличение всех групп слюнных и слезных желез без нарушения их функции. Несмотря на то что характерная массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация желез не сопровождается развитием фиброскле роза, в настоящее время болезнь Микулича также отнесена к IgG4-СЗ [8, 9].

IgG4-СЗ в основном болеют лица среднего возраста, обоего пола, с преобладанием мужчин. Встречаются как случаи с одной локализацией патологического процесса, так и системные формы. Недавно обнаружено, что около 1/3 пациентов имеют различные симптомы сухости глаз и рта, артралгии, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемию, невысокие титры ревматоидного (РФ) и антинуклеарного фактора (АНФ) [10].

Патогенез IgG4-СЗ остается неясным. IgG4 синтезируется в самой низкой концентрации из всех 4 субклассов IgG и составляет в норме 3–6% от его общей концентрации в сыворотке. Молекула IgG4 имеет ряд уникальных свойств. Дисульфидные связи в шарнирном участке молекулы имеют склонность к разрыву и разделению тяжелых цепей, в результате чего половины молекул связываются между собой в случайном порядке, формируя гибридные популяции (half-antibody exchange). Молекулы IgG4 также не способны связывать C1q-компонент комплемента [11].

К морфологическим проявлениям относят инфильтрацию Т- и В-лимфоцитами, с нередким образованием агрегатов, частое формирование в слюнных и слезных железах зародышевых центров из В-лимфоцитов и большого количества IgG4-секретирующих плазматических клеток, наличие фибробластов и признаков фиброза.

Установлено, что при IgG4-СЗ преобладает Th2-иммунный ответ [12]. Моноциты периферической крови больных IgG4-СЗ после стимуляции Т-лимфоцитами продуцируют преимущественно цитокины Th2-типа, такие как интерлейкины (ИЛ) 4, 5, 13, 10 [13–17]. Y. Zen и соавт. [12] при исследовании с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) тканей больных IgG4-СЗ выявили увеличенную экспрессию ИЛ 4, 5, 13, с помощью гибридизации *in situ* – Т-лимфоциты, экспрессирующие ИЛ 4. Кроме того, при IgG4-СЗ, в отличие от аутоиммунных заболеваний, отмечается значительное увеличение в крови и тканях числа Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FoxP3+, коррелирующих с гиперпродукцией IgG4-секретирующих плазматических клеток, ИЛ 10 и трансформирующим фактором роста (ТФР) β. Предполагается, что ИЛ 4 и 10, участвующие в дифференцировке В-клеток в плазмоциты, секретирующие IgE и IgG4, способствуют инфильтрации органов-мишеней IgG4-секретирующими плазматическими клетками и повышению содержания IgG4 в сыворотке. ТФР β в свою очередь вызывает развитие фиброза путем стимуляции фибробластов. Появление эозинофилии и повышение уровня IgE, вероятно, объясняется тем, что Th2-цитокины (ИЛ 4, 5, 13) могут вызывать классовое переключение синтеза иммуноглобулинов и миграцию эозинофилов. Показано, что до 20% пациентов с IgG4-СЗ имеют различные атопические заболевания (астма, хронический ринит, аллергический дерматит) [18], поэтому постоянно возникает вопрос о возможном участии экзогенных факторов в патогенезе, однако участие конкретных аллергенов или других факторов внешней среды пока не доказано.

Оптимальный подход к терапии IgG4-СЗ не разработан. По протоколу клиники Мейо применяется терапия глюкокортикоидами (ГК) 40 мг/сут в течение 4 нед с последующим снижением дозы по 5 мг в неделю до полной отмены. Однако при этом не происходит снижения уровня IgG4 до нормального, клинический ответ выражен меньше, чем лабораторный, возникают рецидивы после отмены ГК [19, 20]. Данные об эффективности других препаратов до последнего времени отсутствовали.

Перспективным методом лечения IgG4-СЗ является анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (РТМ). Об этом свидетельствует удачный опыт применения РТМ при пузырчатке, в развитии которой определенное значение имеет гиперпродукция IgG4 [21]. Несмотря на то что IgG4-клетки в инфильтрате являются зрелыми плазмоцитами и практически не экспрессируют CD20, эффект РТМ может быть обусловлен нарушением дифференцировки IgG4-В-лимфоцитов в плазматические клетки. Это подтверждается тем фактом, что после применения РТМ происходит снижение концентрации IgG4, причем быстрее, чем остальных субклассов иммуноглобулинов и общего IgG, что дает основание полагать, что IgG4-секретирующие плазматические клетки более короткоживущие, чем другие. Полное исчезновение IgG4-плазмоцитов в инфильтрате происходит в течение 2 нед [22].

В настоящее время применение РТМ при IgG4-СЗ описано A. Khosroshahi и соавт. [22]. Терапия РТМ проведена 4 больным с IgG4-СЗ с многоочаговым характером поражения, резистентным к применению ГК и цитостатических препаратов (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, 6-меркаптопурин). Среди локализаций поражения были слюнные и слезные железы, желчные протоки (склерозирующий холангит), аорта, медиастинальные лимфатические узлы. Курс проводился по схеме две ин-

фузии по 1000 мг с интервалом 14 дней. У всех больных получен выраженный положительный эффект в виде быстрого снижения уровня IgG4 до нормальных значений (уровень остальных субклассов IgG не снижался). Клинический эффект проявлялся уменьшением размеров слюнных и слезных желез, лимфатических узлов, нормализации функции печени в течение 1–6 мес после курса РТМ. Проявления аортита не реагировали на терапию РТМ. В результате лечения все пациенты смогли полностью отменить прием ГК.

В НИИР РАМН РТМ был применен у 4 больных с IgG4-СЗ со следующими проявлениями: забрюшинным фиброзом, болезнью Микулича, псевдотумором орбит, медиастинальным фиброзом. Приводим два клинических наблюдения.

Пациентка С., *26 лет, поступила в клинику НИИР РАМН с жалобами на опухолевидные образования в области околоушных (ОУСЖ) и поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ), отечность верхних век и периодически возникающий сухой кашель. Больна с 19 лет, когда впервые обратила внимание на появление опухолевидных образований в области ОУСЖ и ПНЧСЖ. Поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии с предполагаемым диагнозом: аденолимфома слюнных желез. Проведенная биопсия в области правой ПНЧСЖ обнаружила несколько лимфатических узлов (максимальный 2,5 × 1,5 × 1,0 см) с признаками гиперплазии лимфоидной ткани по смешанному типу. Учитывая отсутствие лабораторных нарушений и других органных поражений, терапии не проводилось. У больной сохранялась асимметрия лица за счет значительного увеличения ОУСЖ и ПНЧСЖ в течение 5 лет. В 24 года обратила внимание на постепенное нарастание отечности верхних век. Больной выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия правой слезной железы, в цитологических препаратах выявлены лимфоидные клетки, на основании чего больной диагностирована «лимфоцитарная лимфома». Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ, лимфатических узлов рассматривалось в рамках увеличения слезных желез, и гистологической верификации диагноза не проводилось. Лабораторные показатели и проведенная миелограмма не выявили отклонений от нормы. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга демонстрировала увеличение слезных желез с инфильтрацией прилегающей клетчатки, особенно у верхнего полюса. Больной начата терапия 6 курсами CHOP. Через 6 мес в связи с клинико-гематологической ремиссией (лимфоцитарной лимфомы с поражением орбит, шейных лимфатических узлов) дальнейшая терапия была прекращена. Лабораторные показатели были в пределах нормы, за исключением снижения общего белка до 64,0 г/л. На РКТ-исследовании орбит отмечены положительная динамика с нормализацией размеров слезных желез и исчезновение инфильтрации клетчатки. ОУСЖ и ПНЧСЖ также вошли в анатомические границы. Через год больная вновь отметила появление отечности верхних век, возникновение опухолевидных образований в области ОУСЖ/ПНЧСЖ, периодически стал беспокоить сухой кашель. Проведенное исследование биопсии конъюнктивы выявило воспалительную лимфоплазмоклеточную инфильтрацию с тенденцией к образованию лимфоидного фолликула. Больная консультирована в ГУ ГНЦ РАМН с подозрением на лимфому. В проекции слезных, ОУСЖ/ПНЧСЖ определялись плотные ригидные опухолевидные образования, безболезненные при пальпации. В анализах крови отмечалось снижение Hb до 95 г/л и уровня сывороточного железа до 3,1 мкмоль/л. Умеренный иммунодефицит IgA, IgM при иммунохимическом исследовании сыворотки крови. Гиперплазия слезных желез до 2,0 × 9,5 мм и явления хронического пансинусита при КТ орбит. Исследование трепаната костного мозга выявило картину гипоплазии как следствие полихимиотерапии (ПХТ) без признаков специфического поражения. Проведенная биопсия правой ПНЧСЖ выявила картину лимфоэпителиальной доброкачественной опухоли. Больной рекомендовано наблюдение у онколога. В декабре 2008 г. больная консультирована в НИИР РАМН и с предполагаемым диагнозом «болезнь Микулича» госпитализирована для обследования и лечения.*

При поступлении: асимметрия лица (рис.14.1, с. 337) за счет увеличения ОУСЖ, ПНЧСЖ и пальпебральной части слезных желез с отеком верхних век. Железы плотноэластической консистенции, ПНЧСЖ спаяны с регионарными лимфатическими узлами. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. По органам и другим системам без видимой патологии. Проведено стоматологическое и офтальмологическое обследование, при котором признаков сухости не обнаружено. На сиалограмме правой ОУСЖ имеются признаки хронического паротита. При УЗИ орбит выявлено симметричное увеличение размеров слезных желез. Радиоизотопное исследование всего тела с ^{67}Ga-цитратом обнаружило повышенные очаги накопления радиофармпрепарата в области ОУСЖ и ПНЧСЖ (рис. 14.2, с. 337).

КТ орбит выявила гиперплазию слезных желез (рис. 14.3, с. 337). Лобная и верхнечелюстная пазухи справа заполнены плотным содержимым. В левой верхнечелюстной пазухе также определяется содержимое с наличием пузырьков газа до 4 мм. Отмечается наличие содержимого в клетках решетчатого лабиринта, а также утолщение слизистой оболочки в основной пазухе справа и в лобной слева.

КТ органов грудной клетки – незначительно количественно увеличены ретрокавальные лимфатические узлы, параортальные лимфатические узлы формируют цепочку (размером до 22 × 5 мм). Картина диффузных интерстициальных изменений в легких. Незначительная лимфоаденопатия верхнего средостения.

Клинические и биохимические исследования крови не выявили каких-либо отклонений от нормальных значений, за исключением снижения общего белка до 61,1 г/л (норма 65–85,0) за счет умеренного дефицита поликлональных IgA – 43 МЕ/мл (норма 55–250). Моноклональных иммуноглобулинов в крови и их легких κ/λ-цепей в моче не выявлено. Уровни гормонов щитовидной железы были в пределах нормы. Иммунологическое исследование крови не выявило АНФ и каких-либо антинуклеарных антител, уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и С3/С4-фракций комплемента были в пределах нормы. Наблюдалось небольшое повышение уровня поликлональных криоглобулинов – 0,034 ед. опт. пл. (норма до 0,016) и РФ – 118,3 МЕ/мл (норма 0,0–15,0). Исследование субклассов IgG выявило изолированное увеличение уровня IgG4 – 2,7 г/л (норма 0–1,05), при нормальном уровне общего IgG и его остальных субклассов.

В биоптатах малых слюнных желез нижней губы в перидуктальных отделах и строме долек выявлена очагово-рассеянная лимфогистиоцитарная инфильтрация (от 50 до свыше 200 клеток в поле зрения, местами с наличием плазматических клеток). В пересмотренной ткани ПНЧСЖ картина лимфоцитарного сиаладенита. В препарате слезной железы выявлена также лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

С целью тщательного иммуноморфологического обследования больной проведена биопсия правой ОУСЖ с использованием антител CD20, CD3, CD23, CD43, легких цепей иммуноглобулинов κ и λ, CD5, CD10, dcl 2, Ki-67, pan CK (AE1/AE3). Морфоиммуногистохимическая картина соответствует реактивной лимфоидной гиперплазии с формированием MALT-ткани. Убедительных данных за лимфому не выявлено (рис 14.4, с. 338). Результат ПЦР-анализа, выполненный на свежей ткани ОУСЖ: по реаранжировке генов тяжелой цепи иммуноглобулина В-клеточная клональность не выявлена.

Таким образом, на основании проведенного клинического, инструментального, лабораторного и иммуноморфологического обследования больной диагностирована болезнь Микулича с поражением всех групп слюнных, слезных желез, гайморовых/лобных/решетчатых пазух (хронический синусит) и легких (интерстициальный пневмонит).

Учитывая молодой возраст больной, большую склонность к развитию глюкокортикоидного синдрома Кушинга (увеличение массы тела на 20 кг при проведении курсов ПХТ),

наличие гипоплазии костного мозга после курсов химиотерапии и гипопротеинемии с дефицитом поликлональных IgA/IgM в крови, от терапии ГК и цитостатиками решено воздержаться. Наличие диффузного пневмонита и формирование MALT-ткани в ОУСЖ с большим содержанием CD20+ клеток, повышенное содержание подкласса IgG4 в сыворотке предполагали возможное успешное использование в терапии заболевания моноклональных анти-CD20-антител. Больной проведены 4 введения препарата РТМ с интервалом 7 дней из расчета 375 мг/м² с премедикацией 250 мг метилпреднизолона. Терапию больная перенесла хорошо. После двух инфузий размеры ОУСЖ, ПНЧСЖ вошли в анатомические границы, исчезла отечность век (рис. 14.5, с. 338). Проведенный через неделю после второй капельницы мониторинг периферических Т- и В-лимфоцитов выявил полную деплецию CD20+ клеток. Повторное УЗИ слезных желез не показало их увеличения. Решено оставить больную на поддерживающей терапии РТМ 1 раз в 3–4 мес. В течение 2 лет на фоне применения монотерапии РТМ у больной сохраняется полная клинико-лабораторная ремиссия.

***Больная П.**, 22 лет, обратилась в клинику НИИР РАМН с жалобами на параорбитальный отек, больше слева. Объемное образование в верхнелатеральной зоне правой орбиты. Считает себя больной в течение 7 мес, когда появились ринит и затруднение носового дыхания. Получала местную терапию сосудосуживающими препаратами с хорошим эффектом.*

Через 2 мес подобная ситуация повторилась вновь, в результате обследования по месту жительства установлен диагноз «гайморит», по поводу чего проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом. Но через месяц возникли внезапная заложенность носа и двусторонний параорбитальный отек, безболезненный, местами красно-фиолетового цвета (рис. 14.6, с. 338). В стационарных условиях больной поставлен диагноз «обострение хронического этмоидита», а параорбитальный отек интерпретирован как аллергическая реакция. В связи с непереносимостью глазных капель больная получала инфузии дексаметазона, на фоне которых все симптомы быстро купировались. Однако после отмены ГК отек возобновлялся. В анализах крови отмечались лейкоцитоз до 16 · 10⁹/л без палочкоядерного сдвига, тромбоцитоз. Биохимический анализ крови и анализы мочи – в пределах нормы. СРБ – 3 мг/л (норма до 5,0), РФ – 5 МЕ/мл (норма до 15). По данным КТ органов носовой полости выявлено пристеночное утолщение стенок верхнечелюстных пазух, средних и задних клеток решетчатого лабиринта. Также обнаружено напряжение ретробульбарной клетчатки и значительное увеличение размеров слезных желез, что интерпретировано как двусторонний дакриоаденит (рис.14.7, с. 338).

Больная обратилась в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. При поступлении у пациентки двусторонний параорбитальный отек, по наружным стенкам орбиты пальпируются резко увеличенные слезные железы, с бугристой поверхностью, плотной консистенции. Птоз век и осевой экзофтальм со смещением глаз книзу. У пациентки диагностировано новообразование орбит и заподозрено наличие системного заболевания. С диагностической целью проведена поднадкостничная орбитотомия и иссечена левая слезная железа размером 28×20×10 мм. При гистологическом исследовании выявлены фиброзные изменения с формированием гранулем из эпителиоидных клеток, инфильтрат из эозинофилов, плазматических клеток, нейтрофилов. Препараты консультированы в клинике им. Е.М. Тареева по поводу подозрения на гранулематоз Вегенера. По описанию ткань железы замещена фиброзными массами с выраженной воспалительной инфильтрацией из лимфогистиоцитарных элементов с большим количеством плазмоцитов и примесью эозинофилов. Диагностирован неспецифический аутоиммунный дакриоаденит, больная направлена в НИИР для исключения болезни Шёгрена.

По данным иммунологического обследования: вчСРБ – 0,4 мг/л (норма до 5), РФ <9,5 МЕ/мл (норма до 15), АНФhep2 1/160 h + sp (норма <1/160), анти-Ro/SS-A 39 Ед/мл (норма до 25), анти-La/SS-B 7 Ед/мл (норма до 25). IgG/A/M – 9,2/1,8/1,7 г/л. Общий и биохимический анализ крови – в пределах нормы. Иммунохимия белков сыворотки и мочи: уровень белковых фракций в пределах нормы, моноклональной секреции не выявлено. Уровень IgG4 сыворотки 1,8 г/л (норма до 1,3). При стоматологическом обследовании признаков сухого синдрома не обнаружено. Консультация окулиста: слезные железы увеличены, больше справа, отечные, розовые, видны расширенные вены. Ток слезы замедлен. Тест Ширмера 1–14–13. Проба Норна – 10 с. Тест с флюоресцеином отрицательный, эпителиопатии нет. По данным УЗИ орбит выявлено увеличение толщины среза глазодвигательных мышц, значительное увеличение в размерах правой слезной железы (2,7 × 0,9 см). Диагноз болезни Шёгрена отвергнут, сделано предположение о наличии у больной псевдотумора орбит в рамках IgG4-АС.

Для уточнения диагноза выполнено гистологическое и иммуноморфологическое исследование препаратов слезной железы в РОНЦ. Описана ткань слезной железы с фиброзклерозом стромы, выраженной зрелоклеточной плазмоцитарной инфильтрацией, немногочисленные фолликулы с атрофичными центрами размножения. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, CD10, CD20, VSCD38c, BCL-2, Ki-67, L-цепям, IgG, IgG4. Выраженная плазмоклеточная инфильтрация поликлональна. Среди плазматических клеток большое количество IgG4-позитивных. В фиброзной строме в умеренном количестве присутствуют Т-клетки. Морфологическую и иммуногистохимическую картину следует отнести к субстрату аутоиммунного склерозирующего заболевания, IgG4-ассоциированного. Таким образом, установлен диагноз: IgG4-СЗ – фиброзклероз с вовлечением орбит.

Было принято решение применить анти-В-клеточную терапию РТМ по схеме 4 инфузии по 500 мг каждые 7 дней в комбинации с циклофосфамидом 1000 мг внутривенно каждые 14 дней. Уже после первого введения отмечена положительная динамика. По окончании курса пальпаторно перестали определяться увеличенные слезные железы, прошел параорбитальный отек (рис. 14.8, с. 338). Планируется поддерживающая терапия РТМ и введение циклофосфамида по 800 мг в месяц.

Изучение IgG4-СЗ является новой проблемой, и многие вопросы остаются нерешенными на данный момент. Нет четко установленных критериев, по которым заболевание должно включаться в группу IgG4-ассоциированных. Ведь существуют заболевания, при которых отмечаются высокие уровни IgG4, такие как болезнь Кастлмана, атопический дерматит, pemphigus vulgaris, карцинома-ассоциированное воспаление, различные заболевания полости рта, но они не относятся к IgG4-СЗ. Остается неясным, каков этиопатогенез данного синдрома, является ли IgG4-СЗ аутоиммунным заболеванием, какова роль внешних факторов. Нет испытанных на больших группах пациентов методов лечения. Целями лечения таких больных могут быть купирование воспалительной реакции, предотвращение прогрессирования фиброзных изменений путем воздействия на лимфоплазмоцитарный инфильтрат, сокращение объемов фиброзных масс. В такой ситуации явно недостаточно монотерапии ГК, поэтому применение анти-В-клеточной терапии РТМ в сочетании с цитостатиками представляется весьма перспективным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang L., Smyrk T.C. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. Int J Clin Exp Pathol 2010;3:491–504.
2. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003;52:683–7.
3. Kamisawa T., Nakajima H., Egawa N. et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology 2006;6:132–7.
4. Comings D.E., Skubi K.B., Van Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting thatretroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. Ann Intern Med 1967;66:884–92.
5. Kitagawa S., Zen Y., Harada K. et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). Am J Surg Pathol 2005;29:783–91.
6. Zen Y., Kitagawa S., Minato H., Kurumaya H. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasmacell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005;36:710–7.
7. Zen Y., Sawazaki A., Miyayama S. et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absenceof sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). Hum Pathol 2006;37:239–43.
8. Yamamoto M., Harada S., Ohara M. et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. Rheumatology 2005;44:227–34.
9. Симонова М.В., Васильев В.И., Корнилова Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена. Стоматология 1988;3:71–3.
10. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009;68:1310–5.
11. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23(1):114–8.
12. Zen Y., Fujii T., Harada K. et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007;45(6):1538–46.
13. Miyake K., Moriyama M., Aizawa K. et al. Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. Mod Rheumatol 2008;18:86–90.
14. Kudo-Tanaka E., Nakatsuka S., Hirano T. et al. A case of Mikulicz's disease with Th2-biased cytokine profile: possible feature discriminable from Sjogren's syndrome. Mod Rheumatol 2009;19:691–5.
15. Akitake R., Watanabe T., Zaima C. et al. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. Gut 2010;59:542–5.
16. Suzuki K., Tamaru J.I., Okuyama A. et al. IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryosialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1789–91.
17. Kanari H., Kagami S., Kashiwakuma D. et al. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. Int Arch Allergy Immunol 2010;152(Suppl. 1): 47–53.
18. Kamisawa T., Anjiki H., Egawa N., Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1136–9.
19. Kamisawa T., Egawa N., Nakajima H. et al. Morphological changes after steroid therapy inautoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol 2004;39:1154–8.
20. Kamisawa T., Yoshiike M., Egawa N. et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. Pancreatology 2005;5: 234–8; discussion 238–40.
21. Mouquet H., Musette P., Gougeon M.L. et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. J Invest Dermatol 2008;128(12):2859–69.
22. Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V. et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthr Rheum 2010 Feb 26 (Epub. ahead of print).

АССОЦИАЦИЯ ГЕПАТОЛОГОВ РОССИИ • РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

Глава 15 Нежелательные реакции при применении ритуксимаба

Ю.В. Муравьев

Внедрение в медицинскую практику большого числа новых лекарственных препаратов, не всегда рациональное их использование, а также применение некачественных препаратов населением, сенсибилизированным к биологическим и химическим веществам, делают в настоящее время проблему безопасности лекарственных препаратов чрезвычайно актуальной. Согласно статье 4 Федерального закона Российской Федерации №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г., вступившего в силу с 1 сентября 2010 г., безопасность лекарственного средства – это «характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью».

Фармакоэпидемиологические исследования в развитых странах показали большую частоту неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. Так, в США ежегодно 2,2 млн госпитализированных больных имеют серьезные неблагоприятные реакции, связанные с лекарственными препаратами; у 106 тыс. они заканчиваются фатально [1] и занимают 4–6-е место среди основных причин смерти, а ежегодные убытки, связанные с неблагоприятными реакциями на лекарственные препараты у амбулаторных больных, оцениваются в 30–130 млрд долларов [2]. В 20–50% случаев их связывают с антиревматическими препаратами [3].

Согласно определению ВОЗ, неблагоприятная реакция на лекарственный препарат (adverse drug reaction) – это любое вредное, непреднамеренное и нежелательное действие лекарственного препарата [4]. Позже это определение было уточнено: неблагоприятная реакция – вредный и непреднамеренный ответ на лекарственный препарат, наблюдающийся в дозах, обычно применяемых у людей для профилактики, диагностики и лечения болезни или изменения физиологической функции [5] (включает все прописываемые клиницистами дозы лекарственных препаратов, за исключением случайного или преднамеренного назначения чрезмерных доз). Это определение исключает неэффективность (therapeutic failure), намеренное и случайное отравление. Кроме того, не включены неблагоприятные случаи, связанные с ошибками применения и некомплаентностью (применение препарата в большей или меньшей дозе, нежели прописано). Использование такого консервативного определения позволяло избежать переоценки неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. В настоящее время предлагается усовершенствованный вариант термина: неблагоприятная реакция на лекарственный препарат – поддающаяся оценке вредная или неприятная реакция, возникающая в период применения препарата, позволяющая прогнозировать риск дальнейшего его назначения и являющаяся показанием для профилактического или специфического лечения или изменения дозового режима или отмены препарата [6].

В последнее время получил признание еще один термин – «неблагоприятное событие/неблагоприятный случай» (adverse event/adverse experience), под которым понимают любое неблагоприятное медицинское событие, возникающее в период применения лекарственного препарата, но не обязательно имеющее с ним причинную связь [7]. Термин «неблагоприятное событие» не особенно помогает врачам, но обеспечивает тесную связь с клинически более полезным термином «неблагоприятная реакция на лекарственный препарат». Иногда ошибочно применяется вместо термина «неблагоприятная реакция», хотя предназначен для обозначения клинических явлений, наблюдающихся в период лечения лекарственными препаратами, когда причинная связь не может быть рассмотрена. Следовательно, неблагоприятная реакция на лекарственный препарат – это неблагоприятное событие, вызванное лекарственным препаратом. Расширение интересов больного, связанных с безопасностью лечения, привело к необходимости появления еще одного термина – «неблагоприятное событие, связанное с лекарственным препаратом» (adverse drug event) – более широкого, включающего вред, причиненный не только лекарственным препаратом (неблагоприятные реакции на лекарственный препарат), но и его применением (в том числе передозировкой, назначением низких доз или прекращением приема) [8]. Обосновывалось это тем, что неблагоприятные реакции могут быть обусловлены не только свойствами препарата или состоянием организма человека, но и медикаментозной ошибкой, которой считают любое предупреждаемое событие, являющееся причиной неправильного применения лекарственного препарата и нанесения вреда больному [9]. К предупреждаемым событиям относятся:

- назначение непоказанного лекарственного препарата;
- выбор неправильной дозы;
- назначение препарата, показанного при имеющейся болезни, но противопоказанного для конкретного больного из-за генетических или этнических особенностей, возраста, наличия других заболеваний, аллергии;
- назначение показанного препарата, но без учета потенциально отрицательного взаимодействия его с другими лекарственными препаратами, которые уже принимает больной;
- назначение без учета показаний, противопоказаний и риска назначения лекарственного препарата;
- игнорирование советов врача или рекомендаций информационного листка лекарственного препарата;
- самолечение;
- применение нескольких препаратов (полипрагмазия) или лечение у нескольких специалистов (политерапия).

Недавно получило развитие еще одно направление клинической фармакологии, играющее большую роль в совершенствовании работы по выявлению неблагоприятных реакций на лекарственные препараты и получившее название «фармакологическая бдительность» (pharmacovigilance) или «фармакологический надзор», – это наука сбора, контроля, изучения и оценки информации от работников здравоохранения и больных о неблагоприятных эффектах лекарственных препаратов, биологических продуктов, трав и средств традиционной медицины; международные эксперты приняли шесть ключевых понятий:

Польза (benefit) – подтвержденное лечебное действие лекарственного препарата, включая субъективную оценку больного.

Вред (harm) – характер и степень фактического повреждения, которое может быть причинено. Не следует смешивать с риском.

Эффективность (effectiveness) – вероятность лечебного действия, которое ожидается согласно клинической документации лекарственного препарата (в противоположность риску).

Риск – вероятность вреда, который может быть причинен в период клинического применения, обычно выраженного в процентах или отношении; вероятность (вероятная возможность) отрицательного случая. Риск рассматривается сверх периода времени применения лекарственного препарата, что также важно.

Эффект (efficacy) – способность лекарственного препарата действовать так, как это происходило в условиях идеального эксперимента и осуществлялось в клинических испытаниях перед утверждением препарата.

Опасность (hazard) – известная, основанная на доклинической информации возможность причинения вреда [10].

Безопасность лекарственных препаратов и фармакологический надзор остаются динамичными клиническими и научными дисциплинами, играющими существенную роль в том, что врачи совместно с больными имеют достаточно информации, чтобы принять решение о выборе лекарственного препарата для лечения [11]. Однако, несмотря на их пользу, появляется все больше данных о распространенных неблагоприятных реакциях, часто предупреждаемых, являющихся причиной заболевания, потери трудоспособности и даже смерти. По-прежнему большую озабоченность вызывают несовершенство и недостатки системы постмаркетингового контроля (надзора), созданной для выявления неблагоприятных лекарственных случаев (adverse drug events) и неблагоприятных лекарственных реакций (adverse drug reactions) каждого нового лекарственного препарата, поступившего в аптечную сеть.

В некоторых странах неблагоприятные реакции на лекарственные препараты входят в десятку ведущих причин смертности, поэтому оценка и контроль безопасности лекарственных препаратов, позволяющие предупредить или уменьшить их вред для больных и таким образом улучшить здравоохранение, жизненно важны [12]. В настоящее время установлено, что развитие неблагоприятных лекарственных реакций, так же как недостаточная эффективность лекарственных препаратов, т. е. неблагоприятный фармакологический ответ, в значительной степени зависят от генетических особенностей больного.

Таким образом, уже ни у кого не вызывают сомнений важность и сложность изучения безопасности лекарственных препаратов.

Безопасность применения ритуксимаба

Вопросы безопасности применения ритуксимаба (РТМ) при ревматоидном артрите (РА) специально рассматривались в ряде работ: фаза IIa, фаза IIb DANCER, фазы III: REFLEX расширенный, DANCER расширенный, SERENE, MIRROR, SUNRISE, SIERRA [13–19]. Данные о неблагоприятных эффектах в период лечения РТМ, которые включали на ноябрь 2007 г. сведения о 2578 больных (5135 пациенто-лет наблюдений), получавших несколько курсов лечения РТМ (1890 – ⩾2; 1043 – ⩾3; 425 – ⩾4; 133 – ⩾5) за более чем 6-летний период), представлены в табл. 15.1 [20]. Для оценки долговременной безопасности анализировали объединенные данные по безопасности больных, получавших РТМ в комбинации с метотрексатом (МТ) в международных клинических программах, и больных, принявших участие в 9 клинических исследованиях, включая 2 открытых. Для 6-месячного плацебоконтролируемого анализа были получены данные рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ: фаза IIa DANCER, REFLEX, SERENE). Перед каждой инфузией РТМ большинство больных получали метилпреднизолон 100 мг внутривенно, а также ацетаминофен и антигиста-

минные препараты. Анализ безопасности включал всех больных, получивших любую дозу РТМ. Один курс включал два внутривенных введения 500 или 1000 мг препарата с интервалом 2 нед. Повторно больные получали РТМ примерно каждые 6 мес (в некоторых исследованиях, таких как SERENE, MIRROR, SUNRISE, если DAS28 ⩾2,6; в других – фаза IIa, DANCER, REFLEX, SIERRA – время было более вариабельно). Контроль безопасности включал сбор всех неблагоприятных событий (НС) и серьезных неблагоприятных событий (СНС), независимо от причины. Все НС градуировались в соответствии с общими терминологическими критериями (Common Terminology Criteria for AE, version 3) [21].

Во всех исследованиях больные наблюдались в течение периода исследования и затем еще не менее года после его окончания либо отмены, или дольше, если уровень периферических CD19-позитивных В-клеток был ниже верхней границы нормы или исходной величины. СНС считали события фатальные, жизнеугрожающие, требующие госпитализации или продления госпитализации, медицински значимые или требующие вмешательства для предупреждения одного из перечисленных выше исходов. Серьезную инфекцию (СИ) определяли как СНС или как инфекцию, леченную внутривенно антибиотиками. Показатель каждого НС расчитывали как событие на 100 пациенто-лет применения РТМ.

В целом число НС было выше после первого курса (83%), уменьшившись после второго (74%), и оставалось стабильным после третьего, четвертого и пятого курсов (соответственно 65; 58 и 61%). Наиболее частыми НС были инфузионные реакции (ИР; 35% больных; серьезными считались <1%). Эти реакции наблюдались у 25% больных во время первого курса, проявляясь типичными легкими и умеренными симптомами: головной болью, кожным зудом, гипертензией и сыпью. Примерно 9% больных потребовалось замедление или прекращение инфузии из-за реакции в период первого курса. Пятый курс не вызвал ИР ни у одного из больных, подтверждая гипотезу, согласно которой синдром выхода цитокинов маловероятен при повторных курсах из-за уменьшения числа В-лимфоцитов. НС явились причиной отмены РТМ у 123 (5%) больных. Показатель СНС оставался стабильным на протяжении 5 лет. Наиболее частыми СНС были: пневмония (1%), падения (1%), инфаркт миокарада (0,9%). У 5% больных уровень IgG был менее значения нижней границы нормы. Этому могли способствовать пожилой возраст и применение глюкокортикоидов (ГК). Больные подгруппы с низким уровнем IgG, независимо от причины снижения, больше подвержены инфекции и должны подвергаться более тщательному мониторингу. В целом у 65% больных возник определенный тип инфекции (чаще назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей) с показателем 97,7 на

Таблица **15.1**

Неблагоприятные события в период лечения РТМ

Событие	Один курс [13]		Несколько курсов [22]				
	ПЛ/МТ (n=209)	РТМ/МТ (n=308)	курс 1 (n=2578)	курс 2 (n=1890)	курс 3 (n=1043)	курс 4 (n=425)	курс 5 (n=133)
Любые НС, n (%)	183 (88)	261 (85)	2145 (83)	1391 (74)	675 (65)	248 (58)	81 (61)
СНС, n (%)	21 (10)	23 (7)	320 (12)	197 (10)	79 (8)	21 (5)	11 (8)
Инфекции, на 100 пациенто-лет	154,6	138,2	98,4	95,2	101,1	99,4	88,7
СИ, на 100 пациенто-лет	3,7	5,2	4,5	3,8	4,8	3,8	6,8

100 пациенто-лет. Показатель СИ, таких как пневмония, целлюлит и инфекции мочевого тракта, в среднем равнялся 4,2 на 100 пациенто-лет, но повысился после пятого курса до 6,8 на 100 пациенто-лет. В течение анализируемого периода не наблюдалось оппортунистических инфекций. Частота злокачественных новообразований (0,84 на 100 пациенто-лет) сопоставима с популяционными показателями в США. Не было сообщений о развитии туберкулеза и реактивации гепатита В. Таким образом, результаты этих 6-летних международных исследований показали, что применение РТМ (длительно) у больных РА не обнаружило нарастания СНС или СИ. Однако авторы отмечают ряд недостатков, в частности, объединение информации, полученной в разных испытаниях, без учета числа курсов, течения болезни, доз РТМ. Данные также были ограничены критериями включения и исключения.

Результаты оценки более длительного периода применения РТМ у больных РА представлены в табл. 15.2: к сентябрю 2009 г. лечение РТМ получили 3189 больных, что составило 9342 пациенто-года [23].

На рис. 15.1 (с. 339) представлен в динамике ежегодный показатель всех неблагоприятных событий у больных РА, возникших в период применения РТМ [23]. Показатели НС и СНС оставались в целом стабильными в течение многолетнего наблюдения и не зависели от числа проведенных курсов. Наиболее частыми СНС были: обострения РА (n=66,2%), пневмонии (n=52,2%), артроз (остеоартрит; n=49,2%), падения (n=47,1%), инфаркт миокарда (n=33,1%). Среди всей популяции больных, получавших РТМ, наиболее частыми НС были ИР, большинство из которых были 1–2-й степени выраженности и наблюдались во время проведения первой инфузии первого курса (733 из 3189 больных, т. е. 23%; рис. 15.2, с. 339). ИР 4-й степени не было, так же как случаев смерти, связанных с ИР. Серьезные ИР отмечались у 0,5% больных (17 из 3189), и 8 из них – во время первой инфузии первого курса. В целом частота СИ в период применения РТМ и плацебо (ПЛ) была сопоставима (4,35 и 4,29 на 100 пациенто-лет соответственно). Чаще всего это были пневмонии (2%). Серьезные оппортунистические инфекции наблюдались редко и были сопоставимы с ПЛ (0,04 на 100 пациенто-лет у получавших РТМ и 0,1 на 100 пациенто-лет на фоне приема ПЛ).

Случаев реактивации вирусного гепатита В (ВГВ) не наблюдалось. Транзиторное повышение ДНК ВГВ наблюдалось у 5 из 130 HBcAb-позитивных больных. Не отмечено ни одного СНС, связанного с печенью. Единичный случай заболевания ВГВ зарегистрирован у 59-летнего больного в исследовании REFLEX.

Сообщается о двух случаях туберкулеза легких, оба пациента пролечены туберкулостатическими препаратами: у больного из Испании в исследовании IMAGE (через 1 мес

Таблица **15.2**

Неблагоприятные события в период длительного применения РТМ

Событие	Все больные, получавшие РТМ (n=3199; 9342 пациенто-года)	Больные, получавшие РТМ >5 лет (n=587; 3386 пациенто-лет)	Больные, получавшие плацебо (n=818, 979 пациенто-лет)
НС на 100 пациенто-лет	309,4	285,1	353,1
СНС на 100 пациенто-лет	16,2	15,5	15,5
Инфекции на 100 пациенто-лет	94,3	83,2	100,8
СИ на 100 пациенто-лет	4,35	3,19	4,29

после третьего курса), у больной из Польши в исследовании SERENE (спустя 6 мес после шестого курса), у отца которой был установлен туберкулез. Случаев внелегочного туберкулеза не было.

У 92 больных были выявлены 102 случая herpes zoster (в том числе 2 случая с поражением глаз), 5 случаев расценены как серьезные. 70 (74%) больных получали ГК. Среди получавших ПЛ отмечено 12 случаев herpes zoster. Показатель возникновения herpes zoster (10,9 на 1000 пациенто-лет) среди больных, получавших РТМ, был сопоставим с аналогичным показателем у получавших ПЛ (12,3 на 1000 пациенто-лет) и с популяцией больных РА в целом (11,5 на 1000 пациенто-лет). Среди сердечно-сосудистых событий чаще всего отмечался ИМ (1%), у большинства больных при этом были факторы риска (ИМ в анамнезе, ИБС, артериальная гипертензия, диабет, курение). Показатели частоты ИМ (0,49 на 100 пациенто-лет) и инсульта (0,25 на 100 пациенто-лет) среди больных, получавших РТМ, были сопоставимы с соответствующими показателями в группе, получавшей ПЛ, и в целом с популяцией больных РА (табл. 15.3).

Показатель (0,82 на 100 пациенто-лет) подтвержденных злокачественных новообразований в сопоставлении с эпидемиологическими данными представлен в табл. 15.4.

Другие НС наблюдались с такой же частотой, как и в период применения ПЛ.

На рис. 15.3 (с. 339) представлены данные о ежегодной динамике СИ, возникших в период длительного применения РТМ.

Таблица **15.3**

Показатели инфаркта миокарда и инсульта у больных РА

Популяция больных	**Число случаев инфаркта миокарда на 100 пациенто-лет**
РТМ (n=3189)	0,49
ПЛ (n=818)	0,31
Регистр Британского общества ревматологов [24]:	
ингибиторы ФНО α	0,48
БПВП	0,59
Популяция больных	Число случаев инсульта на 100 пациенто-лет
РТМ (n=3189)	0,25
ПЛ (n=818)	0,20
База данных общей практики [25]	0,76

Таблица **15.4**

Злокачественные новообразования у больных РА

Популяция больных	**Число случаев злокачественных новообразований на 100 пациенто-лет**
РТМ (n=3189)	0,82
Датский регистр рака [26]	1,17
Данные Национального банка ревматических заболеваний [27]	1,3

В целом отмечалось 4 случая серьезных оппортунистических инфекций на фоне лечения РТМ: атипичная пневмония (этиологический фактор не идентифицирован), пневмоцистная пневмония, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия с летальным исходом и кандидозная септицемия. В группе ПЛ был один случай пневмоцистной пневмонии. На рис. 15.4 (с. 340) представлена частотота СИ за период, охвативший более 9 лет лечения РТМ.

Ритуксимаб и инфузионные реакции

Исследования, отражающие неблагоприятные эффекты РТМ, в начале 2009 г. показали, что препарат редко отменяют из-за их возникновения [28]. Наиболее частыми были ИР – до 30–35% после первой инфузии при использовании ГК в качестве премедикации. Показатель серьезных ИР равнялся 15,84 случая на 100 пациенто-лет и оставался стабильным при последующих курсах [29, 30]. ИР чаще всего возникают при первой инфузии каждого курса и уменьшаются при второй и последующих инфузиях, внутривенное введение ГК уменьшает частоту и тяжесть ИР примерно на 30%, без изменения эффективности (категории A, C, D) [31–33]. При назначении РТМ редко наблюдаются анафилактоидные реакции (категория C) [34].

Большинство ИР, по-видимому, связаны с реакцией антиген–антитело: РТМ (антитело) и CD20 (антиген) на лимфоцитах, что приводит к выбросу цитокинов из этих клеток. Серьезные симптомы (легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков, кардиогенный шок и даже смерть) типичны для больных с большим числом циркулирующих клеток–носителей целевого антигена и при наличии коморбидных состояний. Кроме того, ИР могут быть обусловлены образованием антител (антихимерных, античеловеческих), хотя они обнаруживаются гораздо реже, нежели ИР [35–37].

Таким образом, ИР являются или аллергическими, к чужеродному белку (т. е. представляют собой IgE-обусловленный аллергический ответ), и классифицируются как I тип гиперчувствительной реакции [35], или не IgE-обусловленными. Генез неаллергических ИР сложен, некоторые возникают в результате выброса цитокинов, и большинство предсказуемых неблагоприятных эффектов связаны с моноклональными антителами, реагирующими с циркулирующими клетками. Любая ИР, не обусловленная IgE, называется анафилактоидной или реакцией, не связанной с IgE. Аллергические реакции немедленные и обычно возникают через несколько минут, хотя замедленные реакции (спустя 10–12 ч) также возникают. Однако быстрое возникновение повышает тяжесть реакции. При первой инфузии продуцируются IgE-антитела, которые связываются с рецепторами тучных клеток и базофилов, при последующих инфузиях образовавшиеся антитела реагируют с антигеном и запускают продукцию и выброс тучными клетками таких медиаторов, как гистамин, лейкотриены, простагландины. Это вызывает сокращение гладкой мускулатуры, расширение сосудов, выпот жидкости в ткани, повышение секреции слизи (табл. 15.5).

Нарастание сосудистой проницаемости – ключевой признак анафилаксии: в течение нескольких минут до 50% внутрисосудистой жидкости пропотевает в ткани. Смерть может наступить от гипоксии и шока [38].

Большинство ИР, связанных с моноклональными антителами, обусловлены выбросом цитокинов из клеток [39]. При попадании цитокинов в общий кровоток возникают лихорадка, тошнота, гипотензия, тахикардия, астения, головная боль, сыпь, одышка. У большинства больных перечисленные симптомы легкие или умеренной тяжести и хорошо поддаются лечению, однако у некоторых больных возникают тяжелые, жизне-

Таблица **15.5**

Признаки гиперчувствительности

Система	Клинические признаки
Сердечно-сосудистая	Боли в груди, сердцебиение, гипотензия, гипертензия, тахикардия, брадикардия, аритмия, ишемия или инфаркт, остановка сердца
Центральная нервная	Головная боль, пульсирующая по характеру, головокружение, волнение, потеря сознания
Кожа	Сыпь, зуд, крапивница, внезапное покраснение лица, локальная или диффузная эритема, ангионевротический отек
Эндокринная	Озноб, профузное потоотделение, лихорадка, генерализованное ощущение тепла
Пищеварительная	Тошнота, рвота, металлический привкус, понос, вздутие и спазмы в животе
Мочеполовая	Недержание, схватки или боль в области таза, почечная недостаточность
Мышечно-скелетная	Артралгия, миалгия, усталость, гипотония
Психическая	Тревога, чувство надвигающейся смерти

угрожающие реакции, связанные с массивным выбросом цитокинов (табл. 15.6). Тяжелые реакции чаще наблюдаются во время первой инфузии.

Обычно ИР возникают в течение 30 мин – 2 ч от начала инфузии, хотя некоторые симптомы могут возникнуть в течение 24 ч. Большинство реакций возникают после первой или второй инфузии, но при последующих инфузиях наблюдается от 10 до 30% реакций [40]. В целом, число ИР при повторных введениях уменьшается. Чаще всего они наблюдаются при введении РТМ (до 50%).

Наиболее частые признаки ИР, называемых также «стандартными ИР»:

- лихорадка и/или потрясающий озноб;
- отечность и/или зуд;
- изменение ритма сердца и артериального давления (АД);
- одышка или дискомфорт в груди;
- боль в спине или животе;
- тошнота, рвота и/или понос;
- кожная сыпь разного типа.

Анафилаксия – редко возникающая реакция при лечении большинством генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – лучше описана при назначении РТМ. Наиболее часто проявляется следующими признаками:

- *кожные симптомы:* отечность, зуд, крапивница и/или ангионевротический отек (обычно лица, век или губ);
- *респираторные симптомы:* надсадный кашель, внезапная заложенность носа, одышка, стеснение в груди, стридорозное дыхание, удушье, изменение голоса (из-за отека гортани);
- *сердечно-сосудистые симптомы:* дурнота, тахикардия (или, реже, брадикардия), гипотензия и/или потеря сознания;
- *желудочно-кишечные симптомы:* тошнота, рвота, абдоминальные «схватки» и понос;
- *неврологические симптомы:* страх смерти, туннельное зрение и/или головокружение.

Признаки анафилаксии и стандартной ИР могут сочетаться так, что их невозможно различить. Однако определенные симптомы более характерны для анафилаксии и их следует установить, когда оценивают состояние больного с ИР: крапивница, надсадный кашель, стридорозное дыхание, удушье/изменение голоса. Они возникают в результате выхода медиаторов тучных клеток и/или базофилов. В отличие от этих признаков, лихорадка и мышечная боль – характерные признаки ИР. Очень важно во время ИР раздеть больного и тщательно осмотреть кожу, чтобы обнаружить крапивницу. Шея, туловище, живот, подмышечные впадины – области, где крапивница появляется в первую очередь.

Анафилаксия традиционно считается комбинацией признаков, характерных для IgE-опосредованных аллергических реакций, приводящих к выбросу тучными клетками и базофилами вазоактивных медиаторов. Однако определение в последние годы расширилось и включает любые реакции, ведущие к распространенной активации тучных клеток и/или базофилов [41]. Кроме того, клиницистам не следует приравнивать анафилаксию к анафилактическому шоку, так как последний представляет собой серьезный финал. Целью должно быть раннее распознавание и лечение анафилаксии в ее легких формах.

Все реакции с признаками анафилаксии должны быть рассмотрены как потенциально серьезные, поскольку анафилаксия имеет тенденцию к рецидивированию и ухудшению при повторном контакте с причинным агентом.

Подтверждение того, что реакция анафилактическая, можно получить из образцов крови, собранных во время реакции, и при оценке кожных тестов, разработанных аллергологами для идентификации лекарственных препаратов, которые могут вызвать дегрануляцию тучных клеток посредством IgE-обусловленных иммунных механизмов.

Наиболее показательным лабораторным тестом анафилаксии является уровень триптазы в сыворотке, который обычно нарастает в течение 3 ч после начала реакции. Поэтому образцы крови следует получить сразу после возникновения реакции. Образцы сыворотки могут храниться в замороженном состоянии в течение года. Верхняя граница нормы сывороточной триптазы составляет 11 нг/мл. Любое повышение этого показателя является отражением анафилаксии, хотя его нормальный уровень не исключает анафилаксии, поскольку триптаза нарастает не при всех анафилактических реакциях.

Одним из наиболее прогнозируемых неблагоприятных эффектов РТМ является комбинация симптомов, наблюдающаяся в течение 30–120 мин первой инфузии более чем у 50% больных [42, 43]. Чаще всего это головная боль, лихорадка, пот, кожная сыпь, одышка, легкая гипотензия, тошнота, ринит, крапивница, зуд, астения, чувство припухания языка, гортани (ангионевротический отек). Бронхоспазм и/или тяжелая гипотензия отмечаются менее чем в 10% случаев, реже (5%) реакции серьезные (3–4-й степени) или анафилактические. У большинства больных реакции исчезают после прекращения инфузии. В обзоре, описывающем опыт применения РТМ при лимфоме у 300 больных, средняя продолжительность симптомов, связанных с инфузией, составила: менее 1 ч для озноба, ангионевротического отека и тошноты, 1,5 ч – для головной боли и гипотензии и в среднем 3 ч для лихорадки [36]. ИР заметно реже наблюдаются при повторных введениях. Производитель препарата отмечает 77; 30 и 14% ИР во время первой, четвертой и восьмой инфузий соответственно.

В связи с высокой частотой ИР стандартной практикой является премедикация ацетаминофеном (650 мг внутрь) или дифенгидрамином (50 мг внутрь) за 30 мин до первой и второй инфузий, в некоторых учреждениях премедикация включает также блокато-

ры H_2-гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 50 мг внутривенно). В дальнейшем, если ИР не возникают, профилактика не проводится. Эти препараты ослабляют, но не предупреждают ИР. Дополнительное однократное введение ГК до инфузии не уменьшает частоту серьезных реакций; сообщается об ИР 3–4-й степени, которые еще наблюдались у 10% больных [44]. Частота ИР, связанных с РТМ, оказалась меньшей у больных системной красной волчанкой (СКВ), нежели РА. Объясняется это большей дозой ГК, которую получали больные СКВ в течение недели, предшествовавшей инфузии [45].

Менее распространенными реакциями, связанными с применением РТМ, являются синдром Стивенса–Джонсона, везикулобуллезный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, возникающие в срок от 1 до 31 нед после инфузии. В случае их возникновения повторное введение препарата противопоказано из-за риска фатального исхода.

Сывороточная болезнь (III тип реакции гиперчувствительности) возникает при лечении РТМ [46, 47]. Повреждение тканей происходит в результате отложения комплекса антиген–антитело, привлечения комплемента, активации тучных клеток и фагоцитов. Сывороточная болезнь обычно проявляется через 10–14 дней после первого контакта с антигеном или через несколько дней после повторного контакта. Симптомы: лихорадка, сыпь и артралгии, иногда развивается явный артрит. При этом происходит повышение уровней маркеров воспаления, падение концентрации сывороточного комплемента. Реакция обычно самокупирующаяся [48]. Больные хорошо отвечают на пульс-терапию метилпреднизолоном, симптомы купируются в течение 48 ч [46, 47].

Сывороточная болезнь как неблагоприятный эффект не отмечалась в клинических исследованиях применения РТМ при В-клеточной лимфоме, а человеческие антихимерные антитела определялись только у 1% больных [36, 37]. Однако индуцированная РТМ сывороточная болезнь нередко наблюдается при аутоиммунных заболеваниях [49, 50]. При лечении РТМ синдрома Шёгрена сывороточная болезнь возникла у 20% больных [51]. При этом человеческие антихимерные антитела обнаруживались у 27% больных. Предполагается, что несопоставимость частоты сывороточной болезни при РА и других аутоиммунных заболеваниях на фоне лечения РТМ объясняется нераспознаванием ее из-за сходства симптомов, которые могут наблюдаться при обострении РА. Важным является факт, что сывороточная болезнь остается клиническим диагнозом, основанным на триаде симптомов: лихорадка, сыпь и артралгии, которые возникают в соответствующий отрезок времени после контакта с антигеном. Тем не менее следует исключить инфекцию, злокачественный процесс и другие воспалительные состояния. Полезность определения уровня комплемента или человеческих антихимерных антител для диагностики сывороточной болезни остается неясным. С увеличением числа больных РА и СКВ следует предупредить клиницистов о сывороточной болезни как о возможной неблагоприятной реакции на лечение.

При подозрении на анафилаксию больного необходимо направить к аллергологу, имеющему опыт лекарственной десенсибилизации.

Острые инфузионные реакции (возникают в течение 24 ч после инфузии препарата)

Легкие

1. Внезапный прилив крови к лицу
2. Головокружение
3. Головная боль
4. Потливость
5. Сердцебиение
6. Тошнота

Таблица **15.6**

Признаки инфузионной реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3 [21])

Общие симптомы	Критерии токсичности
Синдром выхода цитокинов/ острые ИР Аллергия/реакция гиперчувствительности Артралгия/миалгия Бронхоспазм, кашель, головокружение, лекарственная лихорадка, одышка Усталость (астения, сонливость, недомогание), головная боль, гипотензия/гипертензия, тошнота/рвота, зуд, сыпь/шелушение, озноб, потливость, тахикардия, крапивница	Степень 1: легкая реакция; не показано прерывание инфузии Степень 2: требуется лечение или прекращение инфузии, но быстрый ответ на симптоматическое лечение (например, антигистаминные, НПВП, внутривенное введение жидкости) профилактическое лечение в течение 24 ч Степень 3: затянувшаяся (т. е. небыстрый ответ на симптоматическое лекарственное лечение и/или прекращение инфузии); возврат симптомов после улучшения, показана госпитализация из-за других клинических осложнений – ухудшение функции почек, легочные инфильтраты) Степень 4: угрожающая жизни; показаны прессорные амины и аппаратное дыхание Степень 5: смерть
Аллергические реакции/гиперчувствительность (включая лекарственную лихорадку) Бронхоспазм, стридорозное дыхание, одышка, гипертензия, гипотензия, лекарственная лихорадка, отек/ангионевротический отек, сыпь, крапивница	Степень 1: кратковременная сыпь; лекарственная лихорадка <38 °C Степень 2: сыпь, крапивница, одышка, лекарственная лихорадка >38 °C Степень 3: симптоматический бронхоспазм и/или крапивница, показаны парентеральные препараты; связанные с аллергией отек/ангионевротический отек; гипотензия Степень 4: анафилаксия Степень 5: смерть

Умеренно выраженные

1. Стеснение в груди
2. Одышка
3. Гипо-/гипертензия (изменение систолического артериального давления – САД – более чем на 20 мм рт. ст.)
4. Повышение температуры тела
5. Сильное сердцебиение
6. Гиперемия лица

Тяжелые

1. Гипо-/гипертензия (изменение САД более чем на 40 мм рт. ст.)
2. Повышение температуры тела с ознобом
3. Стеснение в груди
4. Тяжелая одышка со свистом (аускультативно)
5. Свистящее дыхание

Меры устранения острых ИР легкой и умеренной степени:

- Замедлить скорость введения или остановить введение.
- Ввести внутривенно 500–1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.
- Назначить внутрь 1000 мг парацетамола.
- Внутримышечно хлорфенирамин 10 мг.
- Контролировать состояние каждые 5–10 мин до его нормализации.

Меры устранения острых ИР тяжелой степени

- Остановить инфузию, уложить больного в положение Тренделенбурга.
- Контролировать состояние каждые 2 мин до его нормализации.
- При гипотензии (САД <95 мм рт. ст.) или стридорозном дыхании – назначить адреналин.

• Внутримышечно хлорфенирамин 10 мг.
• Внутримышечно адреналин 0,5 мг (1 мг/мл).
• Внутривенно капельно метилпреднизолон 250–500 мг в течение 30 мин.
• Кислород 5 л/мин.
• Внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций 100 мл/мин.

При выраженной одышке – спрей сальбутамола (Вентолин).

Реакции, возникшие через 24 ч – 14 сут после инфузии препарата, считаются отсроченными (табл. 15.7).

Анафилаксия

Высоко вероятна при:

1. Остром начале (от минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистых оболочек (генерализованная сыпь, интенсивный зуд, опухшие губы, язык и язычок) и:
   – респираторных нарушениях (одышка, бронхоспазм, стридор, гипоксемия) или
   – падении АД и связанных с ним симптомах (гипотензия, коллапс), синкопе, недержании мочи.
2. Быстром (от минут до нескольких часов) возникновении не менее двух синдромов:
   – вовлечение кожи и слизистых оболочек (генерализованная сыпь, зуд, опухшие губы, язык, язычок);
   – респираторные нарушения (одышка, бронхоспазм, стридор, гипоксемия);
   – снижение АД и связанные с ним симптомы (гипотензия, коллапс), синкопе, недержание мочи.
   – стойкие желудочно-кишечные симптомы (спастические абдоминальные боли).
3. Падении АД: снижение САД более чем на 30%.

Лечение анафилаксии (реанимационные мероприятия)

• Интубация (при угрозе обструкции дыхательных путей из-за ангионевротического отека).
• Адреналин внутримышечно по 0,3–0,5 мг повторно через 3–5 мин.
• Кислород 6–8 л/мин через маску.
• При гипотензии 0,9% раствор натрия хлорида 1–2 л внутривенно.
• Внутривенно метилпреднизолон 500 мг, или дексаметазон 20 мг, или преднизолон 150 мг.
• Внутривенно 10–20 мл 2,4% раствора эуфиллина.

Таблица **15.7**

Отсроченные инфузионные реакции (через 24 ч – 14 сут)

Проявления	Лечебные мероприятия
Сыпь	Антигистаминный препарат второго поколения, например левоцетиризин 10 мг
Миалгия, гриппоподобный синдром, артралгия и скованность, головная боль	Парацетамол 1000 мг
Выраженный артрит	Анальгетики в максимальных дозах, например парацетамол до 1000 мг 4 раза + диклофенак 50 мг 3 раза + трамадол до 50 мг 4 раза. При недостаточном эффекте добавить преднизолон 40 мг, с постепенным уменьшением дозы

Разработан ***алгоритм ведения больных с реакциями гиперчувствительности***.

В случае возникновения реакции гиперчувствительности следует прекратить инфузию, сохранив доступ к сосудам, оценив:

1. Состояние дыхательных путей
   1.1. Обструкция в результате бронхоспазма (назначить адреналин*)
   1.2. Запрокинуть голову, оттянуть подбородок, чтобы открыть дыхательные пути
   1.3. В случае возникновения рвоты уложить больного на бок
2. Внешнее дыхание
   2.1. Одышка или стридорозное дыхание (назначить адреналин)
   2.2. Обсудить необходимость применения ингаляционных бронходилататоров
   2.3. Антагонисты гистаминовых рецепторов, особенно при наличии кожных симптомов**
   2.4. Кислород
3. Кровообращение
   3.1. Гипотензия или тахикардия (назначить адреналин)
   3.2. Быстрое введение 0,9% раствора натрия хлорида
   3.3. Уложить больного и поднять его нижние конечности
   3.4. При нарастании гипотензии обсудить необходимость применения допамина***
   3.5. При отсутствии пульса – дефибрилляция
4. Когнитивные функции
   4.1. При нарушении когнитивных функций назначить адреналин
   4.2. Если больной потерял сознание, снова оценить состояние дыхательных путей

* Доза адреналина зависит от тяжести реакции. 0,05 мг вводится подкожно или внутримышечно, при необходимости повторно с 5-минутными промежутками. Возможно внутривенное или эндотрахеальное введение адреналина.

** Комбинация антагонистов H_1-и H_2-рецепторов превосходит эффективность каждого из них.

*** Допамин применяется при гипотензии, не контролируемой адреналином.

На рис. 15.5 (а–в, с. 340) представлены кожные проявления отсроченной ИР у больной СКВ (11-й день после инфузии)

Инфекции и ритуксимаб

Специально проведенный метаанализ показал, что риск возникновения СИ в период применения РТМ мало отличался от риска при приеме ПЛ [52]. У больных РА вообще повышен риск развития СИ [53], причем некоторые авторы отмечают почти двукратное его увеличение по сравнению с популяцией [54]. Бактериальная инфекция, одна из ведущих причин смертности при РА, нередко является неблагоприятным эффектом лекарственного лечения [55]. Стандартизованый показатель смертности (СПС) у больных РА при увеличении длительности артрита нарастает. Кроме того, применение ГК, даже небольших доз (10 мг/сут), назначаемых большинству больных в РКИ, является важным фактором, способствующим повышению числа СИ среди больных РА.

Наблюдающийся рост числа случаев определенных вирусных инфекций, связанных с применением РТМ [56], позволяет обсуждать факт влияния препарата не только на В-клетки, но и на Т-клеточный иммунитет и предрасположенность к оппортунистиче-

ским инфекциям [57–60]. РТМ вызывает иммуносупрессию посредством отсроченной цитопении, в частности нейтропении и гипогаммаглобулинемии, особенно при продолжительном применении, например, поддерживающей терапии [61–63]. Недавно опубликованы данные о росте числа инфекций у больных лимфомами и РА, леченных РТМ [64–66]. Объединенные данные о 356 больных, получавших монотерапию РТМ, показали, что инфекции наблюдаются в 30% случаев: у 19% больных инфекция была бактериальной, у 10% – вирусной, у 1% – грибковой и у 6% – неизвестной этиологии. Тяжелая инфекция, включая сепсис, наблюдалась только у 1% больных в период лечения и у 2% в последующем [67]. В недавно опубликованном обзоре отмечено, что доля случаев СИ, связанных с применением РТМ, колеблется от 2,8 до 45% (в среднем 12,5%), иногда с летальным исходом [68].

Таблица **15.8**

Инфекции, связанные с применением РТМ

Инфекция	Данные	Комментарий
	Доказанное увеличение	
Инфекции в целом	Метаанализ злокачественных гематологических заболеваний [70, 71]. Рандомизированные исследования при РА [72]	Нарастание тяжелых инфекций (степень 3–4) Легкие инфекции при РА
Реактивация гепатита В	Данные отчетов и описания случаев [73–78]	Сообщается о реактивации только при злокачественных гематологических заболеваниях
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	Данные отчетов и описания случаев [79–82]	Большинство случаев при злокачественных гематологических заболеваниях; немногочисленные – при РА, СКВ, иммунных цитопениях
	Возможное увеличение	
Пневмоцистная пневмония	Ретроспективные серии, описания случаев [83–86]	Случаи при злокачественных гематологических заболеваниях, РА, аутоиммунных заболеваниях, трансплантации органов
Энтеровирусный энцефалит	Описания случаев [87]	Известное осложнение В-клеточного дефицита
Парвовирус В19	Описания случаев [88–90]	Хороший ответ на внутривенное введение иммуноглобулина
Цитомегаловирус	Описания случаев [91]	Цитомегаловирусная инфекция редко встречается, исключая ВИЧ-инфицированных
Вирус Западного Нила	Описания случаев [92]	Тяжесть заболевания может быть обусловлена влиянием РТМ на В-клетки
Бабезиоз	Исследование случай–контроль [93]	Большинство больных с персистирующим бабезиозом получали РТМ
Микобактериальные инфекции	Описания случаев [94]	

Суммарная информация об инфекциях (инфекционных осложнениях), связанных с применением РТМ, представлена в табл. 15.8 [69].

В пяти ревматологических департаментах у 30 больных активным РА возникли следующие инфекции: септицемия – 2; инфекция нижних отделов респираторного тракта или абсцесс легких – 12; инфекция протеза – 3; септический артрит – 3; эндокардит – 1; пиелонефрит – 2; остеит – 4 и разные кожные инфекции (целлюлит, кожный абсцесс) – 6. Из этих 33 инфекций 21 возникла на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). В период лечения РТМ все больные получали сопутствующее лечение ГК (средняя доза 12±7,9 мг/сут). Число циклов РТМ было: один – у 13, два – у 7, три и более – у 10 больных. Срок между единственной или серьезной инфекцией и первым введением РТМ составил в среднем 20,1±18,7 мес. Период после первой инфузии РТМ составил в среднем 19,3±7,4 мес. В последующем 6 (20%) больных перенесли по одной инфекции каждый. Содержание иммуноглобулинов после введения РТМ было в пределах нормы. Сделано заключение о безопасности РТМ в ежедневной практике, но для подтверждения требуются длительные наблюдения [95].

Риск тяжелых инфекций – ключевой фактор в оценке кратковременного отношения риск/польза ГИБП при РА. В контролируемых исследованиях тяжелые инфекции не нарастают у больных РА в период лечения РТМ, но это еще не оценено в ежедневной практике. Оценен риск инфекций с использованием данных регистра аутоиммунных заболеваний и ритуксимаба (АЗР) Французского общества ревматологов. Из включенных больных 1303 имели по крайней мере один визит через 3 мес и позже и средний период наблюдения 1,2±0,8 года (629 пациенто-лет). 82 СИ наблюдались у 78 больных (5 СИ на 100 пациенто-лет), половина из них – в течение 3 мес после последнего введения РТМ. Мультивариантный анализ показал, что хроническое заболевание легких и/или сердечная недостаточность (отношение шансов – ОШ – 3,0; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,3–7,3; p=0,01); внесуставные проявления (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,3–6,7; p=0,009) и низкий уровень IgG (<6 г/л) до начала лечения РТМ (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,6–15,2; p=0,005) были факторами риска СИ. Сделано заключение, что на практике частота СИ сходна с таковой в клинических исследованиях, а факторами риска СИ являются хронические заболевания легких и/или сердца, внесуставные проявления и низкий уровень IgG. Поэтому обязательно следует оценивать уровень IgG и у больных с его низким показателем обсуждать отношение риск/польза [96]. Сообщается о небольшом нарастании СИ в период лечения РТМ (1000 мг дважды) по сравнению с ПЛ (категория доказательности А) [97]. Однако частота СИ не нарастает с увеличением числа курсов лечения РТМ (до пяти курсов, категория доказательности А, D) [98, 99]. Назначение ГИБП после лечения РТМ не приводило к росту СИ по сравнению с теми, кто получал РТМ до их применения (категория доказательности В) [100]. Поскольку уровень иммуноглобулинов был в целом в пределах нормы у больных, включенных в исследование, уменьшение уровней IgG, IgA, IgM у больных, получавших РТМ, является основанием для исходной оценки уровня иммуноглобулинов (категория D) [101, 102]. Число СИ не нарастало у больных с падением уровня IgM после лечения РТМ по сравнению с периодом , когда этот показатель был нормальным (категория В) [101, 102]. После повторных курсов лечения РТМ у ряда больных уровень IgG был ниже нормы. Значение такого уменьшения уровня иммуноглобулинов пока не совсем понятно, и необходимы дальнейшие исследования (категория С) [98].

Рекомендуется не назначать или прекратить лечение РТМ при возникновении следующих заболеваний [103].

Инфекционные болезни и пневмониты
Острые серьезные бактериальные инфекции или инфекции, по поводу которых в настоящее время проводится антибактериальная терапия
Болезни верхних дыхательных путей (преимущественно вирусные) с лихорадкой (>38 °С)
Инфицированные кожные язвы
Латентная туберкулезная инфекция до начала лечения латентного туберкулеза или активный туберкулез до завершения стандартного антитуберкулезного лечения
Активная угрожающая жизни грибковая инфекция
Активная инфекция herpes zoster
Острый гепатит В или С
Хронический гепатит В на фоне лечения, класс В или С по Чайлд-Пью
Хронический гепатит В без лечения, класс В или С по Чайлд-Пью
Хронический гепатит С на фоне лечения, класс В или С по Чайлд-Пью
Хронический гепатит С без лечения, класс В или С по Чайлд-Пью

Следует отметить, что больные с активным туберкулезом исключались из клинических исследований РТМ в случаях отсутствия эффекта ингибиторов ФНО α. В некоторых исследованиях выполнялась рентгенография органов грудной клетки, но не проводилось тестирования латентного туберкулеза (пробы Манту и т. п.). В то же время отсутствует информация о нарастании числа случаев туберкулеза у больных, леченных РТМ. В целом недостаточно данных для того, чтобы сделать заключение о необходимости скрининга на туберкулез до назначения РТМ. Тем не менее клиницистам следует быть бдительными относительно риска возникновения туберкулеза у больных в период лечения [66].

Ритуксимаб и патология легких

Специально проведенное исследование клеточного состава бронхоальвеолярной жидкости у больных РА [104] показало, что не только CD4+, но и CD20+ нейтрофилы и CD8+ лимфоциты играют важную роль в развитии заболевания легких при РА. Подтверждается это сообщениями о вызываемой РТМ патологии легких, в частности, пневмонита [105]. Описан случай острого фиброза легких, индуцированного РТМ [106]. У больного РА после обнаружения неходжкинской лимфомы проведено 12 еженедельных инфузий РТМ в дозе 375 мг/м^2 и через 3 нед развились непродуктивный кашель и прогрессирующая одышка. На рентгенограммах обнаружены диффузные инфильтраты. В посевах крови, мокроты, бронхоальвеолярной жидкости патологической флоры не обнаружено. В биоптате легкого – интерстициальный фиброз и выраженный артериальный тромбоз. Несмотря на проводимое лечение больной скончался. Сообщается об остром респираторном дистресс-синдроме после третьей инфузии РТМ, который проявлялся фебрильной лихорадкой, тахипноэ, прогрессирующей гипоксемией, массивным двусторонним экссудативным плевритом, внезапно возникшими через 3 ч после последней инфузии, хотя после первых двух инфузий были только легкие неблагоприятные реакции. Успешно проведено лечение высокими дозами метилпреднизолона [107]. Случаи интерстициальной пневмонии, связанной с РТМ, встречаются редко, но, учитывая тяжесть этой неблагоприятной реакции, любые респираторные симптомы в период лечения следует тщательно

контролировать [108]. К 2007 г. было описано 16 случаев интерстициального заболевания легких, индуцированного РТМ [109]. У большинства больных (75%) была неходжкинская лимфома, средний возраст составил 65 лет, среднее число циклов РТМ – 4. Наиболее частые симптомы включали одышку (81%), лихорадку (72%), кашель (36%), диффузные интерстициальные изменения на компьютерной томограмме грудной клетки, нарушение функции легких (рестриктивные изменения и снижение диффузионной способности). Все больные получали ГК, и 6 полностью выздоровели. Частота возникновения индуцированной РТМ интерстициальной пневмонии неизвестна, но, видимо, она невелика, учитывая большое число больных, получавших РТМ. Ограниченное число подобных случаев обусловлено: систематическими ошибками в связи с плохим прогнозом; невозможностью поставить диагноз, поскольку симптомы приписываются инфекции или основному заболеванию; отменой РТМ согласно плану лечения, что предупреждает или способствует разрешению интерстициального заболевания легких; широким применением ГК в случае подозрения на реактивное заболевание верхних дыхательных путей, что у ряда больных приводит к излечению. Ранее было показано, что у больных после введения РТМ происходила быстрая активация комплемента (С3а заметно снижался через 1 ч после инфузии) и нарастал уровень ФНО α (на 250% через 1 ч), сохраняясь повышенным через 8 ч [110]. Оказалось, что уровень сывороточного ФНО α повышался только у больных с интерстициальным заболеванием легких, индуцированным РТМ [111]. Поэтому предполагается, что ФНО α – основной компонент в патогенезе интерстициального заболевания легких в связи с его провоспалительными эффектами [112].

Применение РТМ может быть связано с замедленной легочной неблагоприятной реакцией – интерстициальным пневмонитом и диффузным альвеолярным кровотечением [113]. Такие неблагоприятные реакции со стороны легких, как кашель, бронхоспазм, одышка, распространены до 38%, другие состояния – криптогенная пневмония, интерстициальный пневмонит и диффузное альвеолярное кровотечение – встречаются редко [114]. Имеются данные о связанных с РТМ гиперчувствительных пневмонитах [115]. Недавно описана больная с нефротическим синдромом, резистентным к ГК. Через 3 дня после инфузии РТМ состояние ее резко ухудшилось и развился респираторный дистресс-синдром с летальным исходом спустя 5 нед. В биоптате легкого выявлен выраженный фиброз, при этом альвеолярный эпителий не определялся [116]. В настоящее время идентифицированы 45 случаев заболевания легких, обусловленных применением РТМ, которые в зависимости от времени возникновения делятся на три группы [117]:

- Острая и подострая гипоксемическая пневмония спустя 2 нед после последней инфузии (часто на 4-м цикле).
- Острый респираторный дистресс-синдром через несколько часов после инфузии, обычно после первой.
- Крупноочаговая пневмония спустя некоторое время после окончания проведения инфузий.

Недавно описаны два случая тяжелого бронхоспазма, обусловленного применением РТМ, правда, у больных синдромом Черджа–Строс, что, по мнению авторов, может быть обусловлено либо реакцией гиперчувствительности, либо повышением уровня плазменных цитокинов [118].

Ритуксимаб и вирусный гепатит В

Хронические вирусные гепатиты, являющиеся важной причиной смертности населения, – глобальная проблема здравоохранения [119]. Среди них ВГВ – наиболее распространенная хроническая вирусная инфекция, основная причина цирроза пече-

ни и печеночно-клеточной карциномы [120–122]. Ежегодно диагностируется более 300 тыс. случаев рака печени и столько же случаев желудочно-кишечных кровотечений и асцита, обусловленных ВГВ [123]. Согласно данным ВОЗ, около 350 млн людей в мире живут с ВГВ, а на территории России хроническое инфицирование ВГВ охватывает 2–7% населения [124]. Отечественные статистические данные свидетельствуют о том, что официально регистрируемая в России за последнюю декаду прошлого века заболеваемость ВГВ выросла более чем в 2,5 раза, достигнув в 2000 г. показателя 42,1 на 100 тыс. населения [125]. ВГВ развивается вследствие инфицирования ДНК-содержащим вирусом семейства гепаднавирусов. Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном (HBsAg), ранее именовавшимся «австралийским». Нуклеокапсид возбудителя содержит сердцевинный («core») антиген (HBcAg); близкий к нему антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретируемую растворимую часть HBcAg; ДНК и ферменты – ДНК-полимеразу и протеинкиназу, а также Х-протеин. Каждый из антигенов ВГВ вызывает гуморальный иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих антител (анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe) [126]. В настоящее время общепринятыми являются следующие определения, относящиеся к ВГВ [127]:

- *Острый гепатит В* – острое повреждение печени, развивающееся в течение до 6 мес после заражения и проходящее в течение 6 мес после первых симптомов, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg, повышением уровней аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, повышением IgM анти-HBc.
- *Хронический гепатит В* – хроническое некровоспалительное поражение печени, обусловленное ВГВ, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg более 6 мес, ДНК ВГВ (>10^5 генокопий/мл), повышение уровня АЛТ/АСТ сохраняется. Морфология биоптата печени (некровоспалительный счет ⩾4), HBeAg(+).
- *Неактивное носительство HBsAg* – хроническая инфекция ВГВ, характеризуется наличием в сыворотке крови HBsAg >6 мес, отсутствием HBeAg и наличием анти-HBe, нормальным содержанием АЛТ/АСТ (в течение года), ДНК ВГВ <10^5 генокопий/мл (в течение года). Морфология биоптата печени – отсутствие или минимальные изменения (некровоспалительный счет <4).
- *Разрешившаяся инфекция ВГВ* – характеризуется отсутствием в сыворотке крови HBsAg, ДНК ВГВ, нормальным уровнем АЛТ, в анамнезе острый или хронический гепатит В, или анти-HBc(+)/анти-HBs(±).
- *Скрытая инфекция (носительство) ВГВ* – характеризуется отсутствием в сыворотке HBsAg, наличием ДНК ВГВ и анти-HBc(±), анти-HBs(±).

Учитывая распространенность хронического инфицирования ВГВ, а большинство этих случаев связано с нормальными показателями АЛТ, неактивным носительством ВГВ или асимптомным носительством ВГВ с анти-HBe(+) состоянием и низкой вирусной обремененностью, не следует забывать о риске реактивации. Реактивация у таких носителей ВГВ нечастая, но возрастает при иммуносупрессивной терапии до 14% – у HBsAg(-) и 70% – у HBsAg(+) [128, 129]. Поэтому возникает естественный вопрос о безопасности применения ГИБП у больных, хронически инфицированных ВГВ.

На первых этапах применение ГИБП, в первую очередь инфликсимаба (ИНФ), связывали с развитием серьезных инфекций [130]. Обзор, специально посвященный инфекциям и лечению ингибиторами ФНО α, был опубликован около пяти лет назад [131]. Рассматривались разные аспекты повышения чувствительности к разным инфекциям в результате применения этих ингибиторов ФНО α. Однако безопасность

лечения ингибиторами ФНО α при хронической вирусной инфекции и, в частности, у хронических носителей ВГВ даже не обсуждалась. Только в 2003 г. был описан случай развития острого гепатита у больного – носителя HBsAg – в результате реактивации ВГВ через 16 мес лечения ИНФ [132]. Тогда предположили, что ингибиция ФНО α усиливает возможность репликации вирусов вследствие подавления противовирусного иммунитета. Поэтому до назначения ИНФ рекомендовалось сделать серологические анализы для исключения ВГВ. Если иммуносупрессивные препараты планировалось назначить больному РА, имеющему хроническую инфекцию ВГВ, предлагалось тщательно контролировать функцию печени и уровень полимеразы ДНК/ВГВ. В этом же году описан случай молниеносного гепатита, развившегося у 28-летней больной с болезнью Стилла, хронической ВГВ-инфекцией (HBeAg-негативной), с повышением уровня АЛТ/АСТ через 2 нед после второй инфузии ИНФ в дозе 3 мг/кг [133], в дальнейшем потребовалась трансплантация печени. Однако признаков реактивации не было обнаружено (ДНК ВГВ не определялась как до, так и после лечения ИНФ). В удаленной печени не было признаков хронического гепатита, и осталась не совсем понятной причина реакции – хроническая инфекция ВГВ или неблагоприятное действие лекарственного препарата. Спустя год опубликовано сообщение о больном анкилозирующим спондилитом (АС) и хронической инфекцией ВГВ (HBeAg-негативны), предварительно получавшем в течение года антивирусное лечение (ламивудин), а затем в течение года ламивудин и ИНФ. При этом реактивации ВГВ не отмечалось [134].

В действительности антивирусная активность ФНО α была обнаружена задолго до описанных выше сообщений. ФНО α и лимфотоксин вначале были отнесены к белкам, продуцируемым соответственно активированными макрофагами и лимфоцитами. В связи с тем что ФНО α и лимфотоксин структурно родственны, связываются с одними и теми же рецепторами на клеточной поверхности и имеют одинаковую биологическую активность, их стали описывать как ФНО α и ФНО β соответственно. Они обладают антивирусной активностью и синергизмом с интерферонами (ИФ) в индукции резистентности как к РНК-, так и к ДНК-вирусной инфекции в разных типах клеток. Эти эффекты ФНО не связаны с индукцией синтеза ИФ. Инфицированные вирусом клетки селективно разрушаются ФНО, и эта активность усиливается ИФ γ. Продукция ФНО, в свою очередь, индуцируется вирусами, что указывает на важность ФНО в физиологическом антивирусном ответе [135]. Специально изучено влияние ингибиторов ФНО α на возможность реактивации ВГВ у неактивных носителей HBsAg по медицинским картам 103 больных (59 – АС, 41 – РА, 2 – ювенильным РА и 1 – псориатическим артритом), получавших эти препараты. Неактивными носителями HBsAg были 8 больных, у всех были нормальными показатели функции печени и отсутствовала виремия ВГВ. В период лечения реактивация гепатита В наблюдалась у одного больного. После третьей инфузии ИНФ в дозе 5 мг/кг, к 6-й неделе, функциональные пробы печени были нормальными. К 14-й неделе уровни АСТ и АЛТ в крови повысились до 457 и 1054 Ед/л соответственно, а полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявила повышение уровня ДНК ВГВ. Лечение ИНФ было остановлено и назначена антивирусная терапия (энтекавир). Спустя 3 мес функциональные пробы печени нормализовались. Авторы считают необходимым профилактическое применение антивирусных препаратов у носителей ВГВ даже при нормальной функции печени или отсутствии обремененности ВГВ [136]. Опубликовано описание 4 больных АС. Повышение виремии наблюдалось у 2 больных после добавления ингибитора ФНО α к МТ, после применения ламивудина все показатели

нормализовались. У двух других больных ламивудин был назначен одновременно с ингибитором ФНО α и ни у одного не было виремии. Феномен «ускользания» потребовал перехода на другой антивирусный препарат у одного больного после 4 лет лечения последовательно тремя ингибиторами ФНО α. Авторы считают необходимым обычное тестирование на ВГВ до начала лечения и затем у ВГВ-позитивных – контроль степени обремененности вирусом. Антивирусные препараты можно использовать для профилактики, и их следует назначать, если вирусная нагрузка повышается в период лечения ингибиторами ФНО α. У больных, получающих антивирусную терапию, необходимо продолжить контроль вирусной нагрузки, поскольку спустя несколько лет может возникнуть феномен «ускользания» [137].

Другие исследователи, проведя ретроспективный анализ 480 амбулаторных больных, обнаружили 6 значимых случаев: 2 больных РА с хроническим ВГВ, 1 – АС с хроническим ВГВ и 3 больных РА с хроническим гепатитом С, из которых 5 получали этанерцепт (ЭТЦ) и 1 – ИНФ, 2 – АДА после недостаточного эффекта ЭТЦ. Больные хроническим ВГВ получали ламивудин. Ни в одном случае не отмечалось повышения уровней печеночных аминотрансфераз или виремии [138]. Это дает основания считать, что применение ингибиторов ФНО α (в сочетании с ламивудином при наличии сопутствующей инфекции ВГВ) безопасно в плане влияния на уровень сывороточных аминотрансфераз и/или виремию.

Учитывая ограниченное количество данных о том, что ингибиторы ФНО α могут способствовать неконтролируемой репликации вируса гепатита В, уточнена роль ФНО α в контроле инфицирования ВГВ. Сообщено о 13 больных, леченных ингибиторами ФНО α на фоне хронического инфицирования ВГВ: 11 из них получали ИНФ, 2 – ЭТЦ. Некоторым больным назначался антивирусный препарат ламивудин до, во время или после начала лечения. Клинические проявления реактивации ВГВ обычно наблюдались через 1 мес после третьего введения ИНФ. ЭТЦ не вызывал подобной реактивации. Это различие обусловлено фармакологическими свойствами препаратов. Авторы считают, что при хроническом инфицировании ВГВ ингибиторы ФНО α следует применять с осторожностью [139].

Итальянские ученые описали 3 своих больных и идентифицировали в литературе 24 больных: 2 – имели активный ВГВ, 23 – были неактивными носителями HbsAg и 2 – скрытыми носителями. При применении ингибиторов ФНО α неактивные носители HbsAg, получившие профилактическое лечение ламивудином, имели минимальный риск появления определяемой ДНК ВГВ (p=0,02) или реактивации вируса (p=0,046) по сравнению с лицами, не получившими профилактику ламивудином. У 3 больных, прекративших лечениие ингибиторами ФНО α, профилактика ламивудином также была прекращена спустя 12 мес без обострения гепатита. Два случая реактивации у скрытых носителей – HBsAg-, анти-HBs(+), анти-HBc(+) – были описаны в литературе. Делается заключение о том, что следует избегать применения ингибиторов ФНО α у больных с активной репликацией ВГВ и с осторожностью назначать их неактивным носителям HBsAg, у которых высокий риск реактивации вируса может быть уменьшен профилактическим назначением ламивудина длительно (до 12 мес) после прекращения лечения ингибиторами ФНО α. Скрытые носители имеют низкий, но значимый риск реактивации вируса, поэтому таких больных следует тщательно контролировать [140].

У больных ВГВ следует оценивать серологический статус (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe). При гепатите В HBsAg начинает определяться через 6–10 нед после заражения. Содержание анти-HBs (протективных антител к поверхност-

ному антигену) повышается через 4–6 мес, когда уровень HBsAg падает. IgM анти-HBc (маркирует репликацию вируса и активность процесса в печени) появляется сразу после обнаружения HBeAg и в период обострения хронического гепатита, определяется в течение 6–24 мес, после чего несколько лет определяется IgG анти-HBc как маркер перенесенной инфекции. HBeAg выявляется практически одновременно с HBsAg, свидетельствуя о репликации вируса и высокой вероятности хронического поражения печени. Клиренс HBeAg связан с сероконверсией в анти-HBe, что означает полное завершение инфекционного процесса [141].

До настоящего времени считалось, что обнаружение в сыворотке крови HbsAg (обязательный признак) через 6 мес после заражения позволяет говорить о хронической инфекции ВГВ, а исчезновение HBsAg и появление антител к нему – признак прекращения инфекции, имеющей следующие стадии [142]:

1) иммунологическая толерантность – наблюдается репликация вируса в клетках печени, что сопровождается высокой концентрацией ДНК ВГВ, HBsAg и HBeAg. Поражения печени при этом еще не наблюдается, о чем свидетельствуют нормальные показатели сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ);

2) иммунный клиренс – проявляется симптомами активного гепатита, обусловленного иммунным лизисом инфицированных гепатоцитов, что сопровождается высокими значениями аминотрансфераз и появлением IgM анти-HBc;

3) интеграция встраивания генома вируса в геном человека – проявляется неактивным носительством HBsAg, нормальными показателями сыворочных аминотрансфераз, что не означает полного выздоровления.

Недавние исследования показали, что ДНК ВГВ часто определяется у больных хроническими заболеваниями печени, негативных по HbsAg, но имеющих антитела к сердцевинному антигену – анти-HBc [143–145].

Впервые реактивация ВГВ была описана у 20 больных с лимфопролиферативными заболеваниями еще в 1975 г. [146]. В настоящее время это хорошо известное осложнение у больных с хронической инфекцией ВГВ, получающих химиопрепараты для лечения рака. Проявления ее колеблются от безжелтушных асимптомных до потенциально угрожающих жизни, прогрессивно декомпенсирующихся гепатитов. С увеличением числа случаев применения цитотоксичных препаратов реактивация становится значимой клинической проблемой [147, 148]. В первых сообщениях диагноз реактивации ВГВ основывался на определении HBsAg и титра анти-HBVs, что дало основания для выделения двух отдельных сценариев реактивации ВГВ:

1) нарастание титра HBsAg у HBsAg(+);

2) у HBsAg(-), но анти-HBVs(+) происходит сероконверсия – отмечается падение титра анти-HBVs, связанное с появлением HBsAg [146]. После того как стал доступен анализ ДНК ВГВ, реактивацию ВГВ стали определять по повышению титров ДНК ВГВ [129]. Использование метода ПЦР позволило выявлять даже небольшой уровень виремии. Степень виремии считается высокой при выявлении более 10^8 генокопий/мл (>350 пкг/мл) в сыворотке крови; умеренной – 10^6–10^8 генокопий/мл (от 3,5 до 350 пкг/мл); низкой – 10^3–10^6 генокопий/мл (0,0035–3,5 пкг/мл) и очень низкой – <1000 генокопий/мл [142]. В последнее время стали выделять латентную инфекцию ВГВ: наличие признаков репликации вируса (ДНК ВГВ в крови) и отсутствие HBsAg в сыворотке крови. С учетом вышеизложенного обсуждается вопрос о достаточности определения HBsAg как единственного маркера скрининга инфекции ВГВ [149], поскольку клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови еще не доказывают отсутствие вируса [150–152].

Ряд исследователей показали, что повышение ДНК ВГВ предшествует повышению уровня АЛТ за 2–3 нед, и ко времени развития гепатита В показатели ДНК ВГВ падают до неопределяемого уровня. Поэтому для ранней диагностики ВГВ необходимо одновременное мониторирование показателей ДНК ВГВ и АЛТ [153]. Предложен даже алгоритм для выявления хронического ВГВ и предупреждения реактивации ВГВ. Больные с высоким риском реактивации (родившиеся в эндемичных областях; гомосексуалисты; лица, применяющие инъекционные препараты; больные на диализе; ВИЧ-инфицированные; домочадцы и сексуальные партнеры лиц с хронической инфекцией ВГВ), а также больные с низким риском, но получающие такие препараты, как МТ, ЛЕФ, высокие дозы ГК, ингибиторы ФНО α, другие ГИБП (например, РТМ), должны проходить скрининг на ВГВ (HBsAg, анти-HBsAg, анти-HBc). При обнаружении HBsAg проводится профилактическое лечение; если не обнаруживаются HBsAg, анти-HBsAg и анти-HBc, то профилактическое лечение не проводится, но обсуждается необходимость вакцинации ВГВ; при обнаружении HBsAg(-), анти-HBsAg(+) или (-) и анти-HBc(+) проводится регулярный контроль для исключения реактивации и индивидуально решается вопрос о прививке [154].

В 2004 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами США – US Food and Drug Administration (FDA) впервые сообщила о возможной связи между развитием молниеносного гепатита и применением РТМ [155]. После внедрения в клиническую практику РТМ число случаев реактивации ВГВ стало нарастать [156]. Ретроспективный анализ больных, получавших РТМ, показал, что острые повреждения печени, сопровождающиеся значительным повышением уровня ферментов печени, изменениями морфологической картины печеночных биоптатов, характерными для гепатита или некроза печени, печеночной энцефалопатией, или обнаружение активной репликации ДНК с помощью ПЦР отмечаются у 25% HBsAg-негативных и анти-HBsAg-позитивных больных [157]. Все это делает необходимой длительную профилактику антивирусными препаратами HBsAg-негативных больных из-за риска отсроченной реактивации, обусловленной РТМ [158]. В-клетки, действуя как антиген-представляющие клетки, начинают специфический цитотоксический ответ Т-лимфоцитов при инфекции ВГВ [159]. Японские ученые, учитывая часто наблюдаемую реактивацию ВГВ при неходжкинской лимфоме, провели анализ за период с 1997 по 2007 г., разослав опросники в 7 институтов Хоккайдо. Было установлено, что реактивация ВГВ была связана с применением РТМ как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими химиопрепаратами. Из 829 больных HBsAg был обнаружен у 50, причем 25 из них получали РТМ (5 – в виде монотерапии) [160].

Большинство случаев реактивации, обусловленной РТМ, описывались при хроническом или неактивном носительстве ВГВ (т. е. у HBsAg-позитивных больных), в то время как реактивация излеченного гепатита В (т. е. у HBsAg-негативных больных) отмечалась только в исключительных случаях [161–168]. При возникновении реактивации риск молниеносного гепатита такой же, как у HBsAg-позитивных больных. Глубокая и длительная деплеция В-клеток может быть риском реактивации ВГВ [169].

Реактивация ВГВ – нарастающая проблема у получающих РТМ больных. После применения РТМ рекомендуется длительное профилактическое антивирусное лечение как HBsAg-позитивных, так и HBsAg-негативных больных [158]. Больных, которым планируется анти-В- или анти-Т-клеточная терапия, рекомендуется скринировать для исключения хронического инфицирования ВГВ. Однако последние опубликованные в 2008 г. рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по применению при РА небиологических и биологических базисных противовоспалительных препаратов

(БПВП) позволяют назначать ингибиторы ФНО α и РТМ больным с хронической инфекцией ВГВ, как получающим, так и не получающим антивирусное лечение, наличие хронической инфекции ВГВ (класс А по Чайлд-Пью) не является основанием для прекращения лечения этими препаратами, и только выраженная патология печени (классы В и С по Чайлд-Пью) служит противопоказанием для лечения ГИБП. При этом базовое исследование перед назначением любого ГИБП не включает тестирование на ВГВ. В то же время при наличии факторов риска развития гепатита В рекомендуется вакцинация [170].

Итак, вышеизложенные факты подтверждают, что длительное применение иммуносупрессивных препаратов может способствовать активации латентной инфекции с развитием тяжелого поражения печени, поэтому перед назначением подобных препаратов необходимо вирусологическое обследование, а при выявлении латентной инфекции ВГВ следует проводить постоянный контроль уровня виремии (количественное определение уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови) и биохимических тестов (активность АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и содержание фракций билирубина) в ходе лечения [171].

Следует отметить, что X выпуск отечественного Федерального руководства по использованию лекарственных средств рекомендует в качестве базового исследования перед назначением ИНФ и АДА провести серологические тесты на гепатиты В, С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [172], к РТМ это пока не относится. Совсем недавно опубликованы результаты ретроспективного анализа медицинских карт 11 больных РА: у 3 человек был хронический ВГВ и у 8 – хронический вирусный гепатит С (ВГС). Семь больных продолжали лечение одним ингибитором ФНО α, четырем – был назначен второй препарат в связи с неэффективностью первого. Только у одного больного отмечалось четырехкратное увеличение виремии по сравнению с базовым уровнем, у остальных этот показатель повышался незначительно. В конце исследования показатели АЛТ и АСТ были в пределах верхней границы нормы. Делается заключение о том, что ингибиторы ФНО α вызывают у больных ВГВ и ВГС транзиторное повышение уровня трансаминаз, но в целом безопасны. При этом подчеркивается, что в обеих группах больных обязательным является частый контроль сывороточных трансаминаз и уровня виремии [173]. Сообщения о реактивации ВГВ, связанной с применением РТМ, продолжают появляться [174, 175].

В XI выпуске отечественного Федерального руководства по использованию лекарственных средств базовое исследование перед назначением РТМ уже включает серологические тесты на гепатиты В, С и ВИЧ [176]. Наличие хронической инфекции ВГВ в целом рассматривается как противопоказание для назначения ингибиторов ФНО α [177]. Недавно проведенное исследование подтвердило, что при активной репликации ВГВ следует избегать назначения ингибиторов ФНО α и с осторожностью применять их у неактивных носителей HBsAg. Последним, в связи с высоким риском реактивации вируса, целесообразно назначение профилактического антивирусного лечения. В случае прекращения лечения ингибиторами ФНО α у HBsAg-позитивных больных профилактическое антивирусное лечение желательно продолжить в течение года. Скрытое носительство ВГВ имеет хотя и низкий, но существенный риск реактивации вируса, поэтому таких больных следует наблюдать с особой тщательностью [178].

Обсуждается необходимость пересмотра рекомендаций относительно ВГВ. Согласно следующей версии скрининг должен включать определение:

- HBsAg, чтобы установить наличие хронической инфекции;
- анти-HBs, чтобы установить необходимость вакцинации;
- анти-HBc, чтобы установить скрытое носительство [179].

Таблица **15.9**

Предупреждение реактивации гепатита В при лечении РТМ

Антигены	Интерпретация	Действия
HBsAg(-), и анти-HBs(-), и анти-HBc(-)	Отсутствие гепатита В	ВГВ-иммунизация, если возможно
HBsAg(+)	Активная репликация ВГВ, возможно носительство ВГВ, но не исключен и острый ВГВ	Оценить уровень ДНК ВГВ, HBeAg, анти-HBeAg. Затем начать лечение ламивудином, контролируя ДНК ВГВ и АЛТ
HBsAg(-), и анти-HBs(+), и анти-HBc(+)	ВГВ в прошлом	Контроль АЛТ, при повышении уровня АЛТ – оценка ДНК ВГВ
HBsAg(-), и анти-HBs(-), и анти-HBc(+)	Возможно скрытое носительство ВГВ или ложноположительный анализ HBc	Оценка ДНК ВГВ, начать лечение ламивудином
HBsAg(-), и HBsAb(+), и HBcAb(-)	Вакцинация ВГВ или скрытая инфекция ВГВ	Оценка ДНК ВГВ, начать лечение ламивудином

Планируется также консультация гастроэнтеролога или гепатолога для уточнения контрольных исследований и профилактического лечения больным хроническим ВГВ.

Совсем недавно ACR проведено специальное исследование, показавшее обоснованность повышения знаний ревматологов относительно риска реактивации ВГВ и ее предупреждения среди больных, получающих иммуносупрессанты [180].

Предлагается следующая схема предупреждения реактивации гепатита В при лечении РТМ (табл. 15.9).

Таким образом, заболевания печени, обусловленные хронической инфекцией ВГВ, вызывают озабоченность из-за риска реактивации гепатита, связанного с применением иммуносупрессивной терапии, в том числе ГИБП. Поэтому необходимы длительные проспективные наблюдения, которые позволят ответить на вопросы о безопасном применении этих самых современных лекарственных препаратов при РА. Тем не менее в настоящее время достигнут консенсус относительно проведения анализа на инфицирование ВГВ до начала лечения РТМ. Учитывая сообщения о том, что при лечении РТМ возникает фатальная реактивация ВГВ, наличие ВГВ является противопоказанием для назначения РТМ. Однако РТМ с успехом применяется при криоглобулинемическом васкулите, связанном с ВГС (категория доказательности A, D) [181, 182] (см. главу 13).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) в подавляющем большинстве случаев наблюдается у больных с тяжелой иммуносупрессией, обусловленной главным образом ВИЧ, но недавно появилось сообщение о взаимосвязи между ПМЛ и применением РТМ и других ГИБП, преимущественно при лимфопролиферативных заболеваниях [183].

ПМЛ – редкое прогрессирующее, обычно фатальное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [184, 185]. Вызывается вирусом JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов, широко распространенной в общей популяции латентной инфекции, приводящей после активации к деструкции миелопродуцирующих олигодендроцитов. Свое название вирус получил по инициалам больного, у которого был впервые выделен [186]. Вирус поражает в основном олигодендроциты, образующие миелиновую оболочку. Макроскопически это проявляется

многоочаговой демиелинизацией. В основном изменения происходят в белом веществе полушарий головного мозга. Клинически это проявляется когнитивными нарушениями (от легких нарушений концентрации внимания до деменции) и очаговыми неврологическими симптомами. Чаще наблюдаются моно- и гемипарез, а также нарушения речи и зрения (вплоть до слепоты). Поражение ЦНС начинается с нарушения координации отдельных движений и быстро приводит к тяжелой инвалидности. Возможны эпилептические припадки. Редко наблюдаются выпадение чувствительности, лихорадка и головная боль. Большое значение для диагностики имеет исследование спинномозговой жидкости на вирус JC. При характерных клинической картине и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) в сочетании с положительным результатом ПЦР на вирус JC диагноз ПМЛ можно поставить с достаточной степенью вероятности, хотя отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Для уточнения диагноза иногда может потребоваться биопсия головного мозга. Вирус может находиться в латентном состоянии и реактивироваться при наличии предрасполагающих факторов. При этом вклад основного заболевания и иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБП [187, 188], пока не совсем понятен, но выясняется, что больные СКВ имеют наибольший риск развития ПМЛ. Поэтому ревматологам рекомендуется знать клиническую картину ПМЛ и рассматривать возможность ее развития при обсуждении необъяснимой неврологической симптоматики [6]. Опубликованы описания 35 случаев ПМЛ при ревматических заболеваниях на фоне традиционного лечения (табл. 15.10).

Специально проведенный анализ базы данных всех выписанных из стационара больных в США за период с 1998 по 2005 г. позволил идентифицировать 9675 случаев ПМЛ, в основном связанной с ВИЧ (7934 больных – 82%), злокачественными заболеваниями крови (813 больных – 8,4%), злокачественными новообразованиями (274 больных – 2,83%). Среди ревматических заболеваний 43 случая (0,44%) ПМЛ были у больных СКВ, 24 (0,25%) – РА и 25 (0,26%) – при других заболеваниях соединительной ткани. После исключения факторов риска (ВИЧ, злокачественные новообразования, трансплантация органов) частота развития ПМЛ на 100 тыс. выписанных больных СКВ, РА и заболеваниями соединительной ткани составила соответственно 4; 0,4 и 2, в то время как в популяции выписанных – 0,2 на 100 тыс. Несмотря на отсутствие информации о проводившемся иммуносупрессивном лечении, было установлено, что ПМЛ наблюдается редко, но более распространена при СКВ, нежели при других ревматических заболеваниях [221, 222].

Учитывая плохой прогноз ПМЛ, рекомендуется исключить инфекционную природу вновь возникшей неврологической симптоматики – идентификацию вируса JC, поскольку на ранней стадии МРТ-картина может быть атипичной [223]. Поэтому диагноз ПМЛ легко пропускается [224], что, вероятно, является причиной недосообщения об этой патологии как осложнении лечения ингибиторами ФНО α [225]. Позволяющая поставить достоверный диагноз биопсия мозга проводилась крайне редко [226].

Регуляторными органами в США и Европе одобрены моноклональные антитела – РТМ, натализумаб и эфализумаб – для лечения неходжкинской лимфомы, РА и хронической лимфоцитарной лейкемии (только в Европе). Среди больных, получавших эти препараты, неожиданно развивалась ПМЛ со смертельным исходом у большинства из них. Лечебный эффект эфализумаба и натализумаба связан с CD4+ Т-клеточной лимфопенией и нарушением передвижения Т-лимфоцитов в ЦНС, а РТМ – с пролонгированной деплецией В-лимфоцитов [227]. В апреле 2009 г. эфализумаб был запрещен для лечения псориаза из-за обнаружения связи между его длительным при-

Таблица **15.10**

ПМЛ при ревматических заболеваниях на фоне традиционного лечения

Источник	Пол больного	Возраст, годы	Ревматическое заболевание (длительность)	Недавнее лечение (<6 мес)	Исход после ПМЭ (срок)
Calabrese L.H. et al. [189]	ж.	42	СКВ (27 лет)	АХ	Смерть (3 мес)
Itoh K. et al. [190]	ж. ж.	31 40	СКВ (12 лет) СКВ (8 лет)	АЗА, МП ПР	Выжила Смерть (20 мес)
Reilmann R. et al. [191]	ж.	40	СКВ (20 лет)	ПР	Выжила
Vandecasteele S.J. et al. [192]	ж.	51	СКВ (8 лет)	Не получала	Смерть (4 мес)
Warnatz K. [193]	ж.	33	СКВ (11 лет)	ЛЕФ	Н.д.
White R.P. et al. [194]	м.	41	СКВ (7 лет)	ПР, АЗА	Смерть (7 мес)
Henderson R.D. et al. [195]	ж.	58	СКВ (10 лет)	ПР, МТ	Смерть (4 мес)
Salmaggi A. et al. [196]	ж.	36	СКВ (12 лет)	МП, ЦФ, ЦсА	Смерть (16 мес)
Arbusow V. et al. [197]	ж.	66	СКВ (2 года)	ХЛ	Выжила
Ahmed F. et al. [198]	ж.	35	СКВ (17 лет)	ЦФ	Смерть (3 мес)
Kinoshita M. et al. [199]	ж.	21	СКВ (6 лет)	ПР, МП	Смерть (21 мес)
Vollmer-Haase J. et al. [200]	ж.	32	СКВ (3 года)	ЦФ	Выжила
Case records [201]	м.	66	СКВ (4 года)	ПР, АХ	Смерть (3 мес)
Tomura N. et al. [202]	ж.	51	СКВ (1 год)	ПР	Смерть (3 мес)
Hseuh C. et al. [203]	м.	32	СКВ (10 лет)	Н.д.	Смерть (4 мес)
Newton P. et al. [204]	ж. ж.	36 51	СКВ (10 лет) СКВ (10 лет)	ПР ПР	Смерть (3 мес) Смерть (6 мес)
Krupp L.B. et al. [205]	ж.	28	СКВ (5 лет)	Н.д.	Смерть (9 мес)
Jones H.R. et al. [206]	ж.	60	СКВ (5 лет)	ПР	Смерть (3 мес)
Malas D. et al. [207]	ж.	36	СКВ (3,5 года)	Н.д.	Смерть (4 мес)
Weiner L.P. et al. [208]	ж.	38	СКВ (16 лет)	ПР, ЦФ	Смерть (20 мес)
Slooff J.L. [209]	м.	59	СКВ (6 лет)	АХ	Смерть (2 мес)
Rankin E., Scaravilli F. [210]	ж.	28	РА (2 года)	ПР, МТ	Выжила
Sponzilli E.E. et al. [211]	м.	62	РА (5 лет)	ХЛ	Смерть (6 мес)
Wang H.Y. [212]	м.	54	ВГ (4 года)	Без лечения	Смерть (5 мес)
Pagnoux C. et al. [213]	ж.	71	ВГ (9 лет)	ПР, АЗА	Смерть (1 мес)
Morgenstern L.B., Pardo C.A. [214]	м.	60	ВГ (14 мес)	ПР, ЦФ	Выжил
Choy D.S. et al. [215]	м.	59	ВГ (3 года)	Н.д.	Н.д.
Vulliemoz S. et al. [216]	ж. м.	52 48	ДМ (15 мес) ДМ (4 года)	ПР ЦСА, ПР, ИГ	Выжила Выжил
Cuevas L.A., Fuch H.A. [217]	ж.	61	ДМ (6 лет)	ЦФ, ПР	Н.д.
Tubridy N. et al. [218]	ж.	43	ДМ (5 лет)	ПР	Смерть (3 мес)
Gentile S. et al. [219]	ж.	45	ДМ (8 мес)	ПР, ЦсА	Смерть (1 мес)
Richardson E.P., Johnson P.C. [220]	м.	54	ПМ	ПР, ХЛ	Смерть (5 мес)
Hahn J.S. et al. [221]	м	15	ССД	ХЛ	Выжил

Примечание. ВГ – синдром Вегенера; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; ССД – системная склеродермия; АХ – аминохинолиновые препараты; АЗА – азатиоприн; ПР – преднизолон; МП – метипред; ЦсА – циклоспорин А; ИГ – иммуноглобулин; ЦФ – циклофосфан; ХЛ – хлорбутин; ЛЕФ – лефлуномид; Н.д. – нет данных.

менением и развитием ПМЛ [228]. Обсуждается необходимость информирования больных о риске развития ПМЛ, вызываемой РТМ [229]. Подтверждение того, что лечение ингибиторами ФНО α может предрасполагать к ПМЛ, получены из опыта применения натализумаба [230], когда JC-вирус был обнаружен в замороженных образцах крови через 3 мес после начала лечения и за 2 мес до появления симптомов, характерных для ПМЛ. Ретроспективный анализ показал, кроме того, что у больных с последующим развитием ПМЛ отмечалось значительное снижение числа регуляторных Т-клеток (<0,2%) по сравнению со здоровыми (1–4%). Авторы считают Т-клеточную лимфопению фактором риска развития ПМЛ у больных, получающих натализумаб [231]. Недавно описан случай Т-клеточной лимфопении у больной РА с развитием контагиозного моллюска на фоне лечения ИНФ и циклофосфамидом [232]. Предполагается, что это один из возможных механизмов, способствующих инфицированию JC и развитию ПМЛ. ПМЛ развилась у 0,1% больных, участвующих в клинических испытаниях ГИБП натализумаба, антагониста a4-интегрина, что в значительной степени затормозило продвижение этого многообещающего нового препарата для лечения системной склеродермии и планов по расширению показаний для его применения при болезни Крона, РА, клинические испытания при которых уже были начаты [230, 233]. Появилось сообщение о ПМЛ, возникшей у больной РА на фоне лечения ЭТЦ [234]. Недавно опубликованы сообщения о развитии ПМЛ у больной РА, получавшей тоцилизумаб (ТЦЗ) [235], и у другой больной РА через 18 мес после лечения РТМ [236]. В последнем случае развитие ПМЛ трудно связать с применением РТМ, поскольку у больной сложный анамнез, включая синдром Шёгрена с иммунными нарушениями (низкий или неопределяемый уровень С2 и С; лимфопения и гипергаммаглобулинемия), за период (18 мес) после последней инфузии РТМ у больной развился рак гортани и проведено соответствующее химио-и радиолечение. У больных, получавших РТМ, число CD19+ клеток не определяется обычно в течение 4–5 мес после инфузии РТМ, а затем нормализуется. В обсуждаемом случае число CD19+ клеток оставалось крайне низким в течение 16 мес после применения РТМ, что в определенной степени можно объяснить злокачественным новообразованием и соответствующим его лечением. Еще в одном случае ПМЛ развилась у больной РА с отягощенным анамнезом, поскольку отмечалась сохраняющаяся лимфопения, а до применения РТМ проводилось лечение МТ, ЭТЦ и АДА [237]. Кроме того, имеются сообщения о развитии ПМЛ и у единичных больных СКВ, леченных РТМ [238, 239].

Данные о развитии ПМЛ на фоне применения ГИБП у больных ревматическими заболеваниями представлены в табл. 15.11.

Таблица **15.11**

Данные о развитии ПМЛ на фоне применения ГИБП у больных РА

Источник	Пол больного	Возраст, годы	Ревматическое заболевание (длительность)	Недавнее лечение (<6 мес)	Исходы после ПМЛ
Kobayashi K. et al. [235]	ж.	72	РА (6 лет)	ТЦЗ, ПР	Выжила
Yamamoto M. et al. [234]	ж.	74	РА	ЭТЦ	Выжила
Fleischman R.M. [236]	ж.	51	РА (15 лет)	РТМ	Смерть
US Food and Drug Administration [237]	ж.	73	РА	РТМ	Выжила

За период с 2004 по 2008 г. во всем мире лечение РТМ проведено примерно у 90 700 больных РА, среди которых выявлено 2 случая ПМЛ, но прямых доказательств причинно-следственной связи с проводимым лечением не установлено [236].

Таким образом, ПМЛ – патология, очень редко встречающаяся при ревматических заболеваниях. К факторам риска ее развития относят лимфопению, в том числе Т-клеточную, которая может быть обусловлена как основным заболеванием, так и иммуносупрессивным действием лекарственных препаратов. Поэтому лечение таких больных требует регулярного контроля, и при возникновении новой неврологической симптоматики, особенно у больных СКВ, не следует забывать о ПМЛ.

Ритуксимаб, беременность и кормление грудью

Для повышения осведомленности среди женщин и врачей о неблагоприятных исходах беременности, связанных с применением определенных лекарственных препаратов, FDA США учредила классификацию лекарственных препаратов по 5 категориям [240]:

A. Нет данных о вреде для эмбриона человека (отсутствие риска).

B. Нет данных о вредном влиянии на эмбрион человека (нет доказательств риска).

C. Нет достаточных данных (риск не исключен).

D. Имеются данные о риске для эмбриона, но потенциальная польза от применения лекарственного препарата приемлема, несмотря на его потенциальный риск (риск доказан).

X. Противопоказан для беременных или планирующих беременность женщин.

РА чаще поражает женщин, нежели мужчин, а число случаев болезни среди лиц обоего пола равномерно нарастает в возрасте от 18 до 85 лет [241]. Женщины в настоящее время часто откладывают свою первую беременность до четвертой декады жизни, поэтому пропорция больных РА, ставших беременными после начала болезни, будет увеличиваться. У женщин, болеющих РА и планирующих беременность, терапевтический режим требует быстрой индукции ремиссии или сохранения уже достигнутого улучшения. Ретроспективные и небольшие проспективные исследования демонстрируют уменьшение активности болезни у 70–90% беременных, больных РА. В последующем, однако, два больших проспективных исследования с применением валидированных показателей активности болезни обнаружили улучшение во время беременности только у 63 и 48% больных соответственно [242, 243]; полная ремиссия отмечалась менее чем у 20% больных [242], поэтому некоторые лекарственные препараты были необходимы для 40–50% беременных, больных РА.

РТМ вызывает деплецию В-клеток у эмбрионов экспериментальных животных и человека, когда применяется во II или III триместре, поэтому рекомендуется отменить его за 12 мес до зачатия. Имеется сообщение о 8 случаях беременности в период лечения РТМ [244–250]. Пяти женщинам препарат был назначен в связи с лимфомой [245–248] и трем – из-за гематологического заболевания [244, 249, 250]. Лимфопения, но не В-клеточная деплеция, отмечалась у одного из двух новорожденных, чьи матери применяли РТМ в I триместре беременности [248, 250]. Шесть беременных получали препарат во II и III триместрах беременности. В трех случаях уровень РТМ в сыворотке крови был одинаков у матерей и их новорожденных, у которых число В-клеток было значительно снижено или не определялось [244, 246, 247]. Спонтанное восстановление уровня В-клеток произошло у них спустя 6 мес после рождения. Уровень IgG был в пределах нормы у 4 детей, которым проводилось такое исследование, и у них отмечался нормальный ответ на вакцинацию [244].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200–5.
2. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В 2-х т.: Пер. с англ. М.: Практика – Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2002; с.501.
3. Faich G.A., Dreis M., Tomita D. National adverse drug reaction surveillance 1986. Arch Intern Med 1988;148:785–7.
4. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of the Hospital. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1966. Technical Report Series 1966, No. 425.
5. WHO Technical Report 1972, No 498 1972.
6. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255–9.
7. Clinical safety data management: definition and standards for expedited reporting. London: European agency for the evaluation of mtdicinal products, human medicines evaluation unit, 1995.
8. Nebeker J.R., Barach P., Samore M.H. Clarifying adverse drug events: a clinican's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med 2004;140:795–801.
9. Bates D.W. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995;10:199–205.
10. Viewpoint Part 2. The Uppsala monitoring centre. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring, 2004.
11. Harmark L., van Grootheest A.C. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:743–52.
12. WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva: WHO, 2004. Looking at the Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from: http://www.whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf [cited on 2009 Dec 15].
13. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. 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(9):2793–806.
14. 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;54:1390–400.
15. Emery P., Rigby W.F., Combe B. et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) as first line biologic therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a phase III randomized, controlled study (SERENE) [abstract]. Arthr Rheum 2008;Suppl.58:S302.
16. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Bombardieri S. et al. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR) [abstract]. Arthr Rheum 2008;Suppl. 58:S301.
17. Mease P.J., Cohen S., Gaylis N.B. et al. Efficacy, safety, and dose frequency of retreatment with rituximab in RA: results from a randomized controlled trial (SUNRISE) [abstract]. Arthr Rheum 2008;Suppl. 58:S619.
18. Bingham C., Looney R., Deodhar A. et al. Results from a controlled clinical trial (SIERRA) to evaluate primary and recall responses to immunizations in RA patients treated with rituximab [abstract]. Arthr Rheum 2008;Suppl. 58:S900.
19. Keystone E.C., Fleischmann R., Emery P. et al. Efficacy and safety of repeat treatmentcourses of rituximab (RTX) in RA patients with inadequateresponse to tumor necrosis factor inhibitors; long-term experiencefrom the REFLEX study [abstract]. Arthr Rheum 2008;Suppl. 58:S303.
20. Covelli M., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Macchioni P. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis. Reumatismo 2010;62(2):101–6.
21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0. Publish date August 9, 2006. Available at http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAE v3.pdf. Accessed August 24, 2007.
22. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572–81.
23. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of rituximab: follow-up of the rheumatoid arthriyis clinical trials and retreatment population. American College of Rheumatology (ACR) Annual Scientific meeting. Atlanta, Georgia, 2010;391.
24. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthr Rheum 2007;56:2905–12.
25. Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. J Rheumatol 2003;30:1196–202.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

26. Mellemkjaer L., Linet M.S., Gridley G. et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. Eur J Cancer 1996;32A:1753–7.
27. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthr Rheum 2007;56:2886–95.
28. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2009;1(Прил.): 3–22.
29. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2010;37(3):558–67.
30. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of rituximab: follow-up of the rheumatoid arthriyis clinical trials and retreatment population. American College of Rheumatology (ACR) Annual Scientific meeting. Atlanta, Georgia, 2010;391.
31. Higashida J., Wun T., Schmidt S. et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. J Rheumatol 2005;32:2109–15.
32. 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;54:1390–400.
33. Looney R.J. B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44(Suppl. 2):13–7.
34. Biswas G., Parikh P.M., Nair R. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in lymphoproliferative malignancies: Tata Memorial experience. Assoc Physicians India 2006;54:29–33.
35. Dillman R.O., Hendrix C.S. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. Support Cancer Ther 2003;1:38.
36. Grillo-Lopez A.J., White C.A., Varns C. et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. Semin Oncol 1999;26:66.
37. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825.
38. Brown S.G., Mullins R.J., Gold M.S. Anaphylaxis: diagnosis and management. Med J Aust 2006;185(5):283–9
39. Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. Clin J Oncol Nurs 2007;11(1 Suppl.):37–42.
40. Lenz H.J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601.
41. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832.
42. Dillman R.O. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. Cancer Metastasis Rev 1999;18:465.
43. Onrust S.V., Lamb H.M., Balfour J.A. Rituximab. Drugs 1999;58:79.
44. Sehn L.H., Donaldson J., Filewich A. et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. Blood 2007;109:4171.
45. Conti F., Ceccarelli F., Perricone C. et al.Rituximab infusion-related adverse event rate are lower in patients with systemic lupus erythematosus than in those with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011 Jan 28 (Epub. ahead of print).
46. D'Arcy C.A., Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). Arthr Rheum 2001;44:1717.
47. Disperati P., Hicks L.K., Buckstein R. Rituximab-induced serum sickness in a patient with follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:1633.
48. Shipley D., Ormerod A.D. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. Am J Clin Dermatol 2001;2(3):151–8.
49. Bennett C.M., Rogers Z.R., Kinnamon D.D. et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 2006;107(7):2639–42.
50. Wang J., Wiley J.M., Luddy R. et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr 2005;146(2):217–21.
51. Pijpe J., van Imhoff G.W., Spijkervet F.K. et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. Arthr Rheum 2005;52(9):2740–50.
52. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub.
53. Baecklund E., Iliadou A., Askling J. et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54(3):692–701.
54. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with con-

trols: a population-based study. Arthr Rheum 2002;46(9):2287–93.
55. Symmons D.P., Jones M.A., Scott D.L., Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early esenters continue to do well. J Rheumatol 1998;25(6):1072–7.
56. Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S. et al. Rituximab-related viral infections in lymphomapatients. Leuk Lymphoma 2007;48:1307–12.
57. Lund F.E., Hollifield M., Schuer K. et al. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to Pneumocystis Lung infection. J Immunol 2006;176:6147–54.
58. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of proliferative lupusnephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. Arthr Rheum 2005;52:501–13.
59. Sfikakis P.P., Souliotis V.L., Fragiadaki K.G. et al. Increased expression of the Fox P3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. Clin Immunol 2007;123:66–73.
60. Lazdina U., Alheim M., Nystrom J. et al. Priming of cytotoxic T cell responses to exogenous hepatitis B virus core antigen is B-cell dependent. J Gen Virol 2003;84:139–46.
61. Castagnola E., Dallorso S., Faraci M. et al. Long-lasting hypogammaglobulinemia following rituximab administration for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease preemptive therapy. J Hematother Stem Cell Res 2003;12:9–10.
62. Lim S.H., Esler W.V., Zhang Y. et al. B-cell depletion for 2 years after autologous stem cell transplant for NHL induces prolonged hypogammaglobulinemia beyond the rituximab maintenance period. Leuk Lymphoma 2008;49:152–3.
63. Lim S.H., Zhang Y., Wang Z. et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. Bone Marrow Transplant 2005;35:207–8.
64. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: asystematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2009;50:357–65.
65. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. 3):2–22.
66. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. 3):2–25.
67. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). Cancer Treat Rev 2005;31:456–73.
68. Gurcan H.M., Keskin D.B., Stern J.N. et al. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. Int Immunopharmacol 2009;9:10–25.
69. Gea-Banaclone J.C. Rituximab-associated infection. Semin Hematol 2010;47:187–98.
70. Vidal L., Gafter-Gvili A., Leibovici L., Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006552.
71. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma 2009;50(3):357–65.
72. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. 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(9):2793–806.
73. Yeo W., Chan T.C., Leung N.W. et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009;27(4):605–11.
74. Hanbali A., Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following Rituximab therapy. Am J Hematol 2009;84(3):195.
75. Targhetta C., Cabras M.G., Mamusa A.M. et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. Haematologica 2008;93(6):951–2.
76. Zell J.A., Yoon E.J., Ignatius Ou S.H. et al. Precore mutant hepatitis B reactivation after treatment with CHOP-rituximab. Anticancer Drugs 2005;16(1):83–5.
77. Ng H.J., Lim L.C. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. Ann Hematol 2001;80(9):549–52.
78. Law J.K., Ho J.K., Hoskins P.J. et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. Leuk Lymphoma 2005;46(7):1085–9.
79. Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009;113(20):4834–40.
80. Goldberg S.L., Pecora A.L., Alter R.S. et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab.

Blood 2002;99(4):1486–8.
81. Matteucci P., Magni M., Di Nicola M. et al. Leukoencephalopathy and papovavirus infection after treatment with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. Blood 2002;100(3):1104–5.
82. Yokoyama H., Watanabe T., Maruyama D. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. Int J Hematol 2008;88(4):443–7.
83. Lim K.H., Yoon H.I., Kang Y.A. et al. Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus rituximab. Korean J Intern Med 2010;25(1):86–92.
84. Ennishi D., Terui Y., Yokoyama M. et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. Int J Hematol 2008;87(4):393–7.
85. Teichmann L.L., Woenckhaus M., Vogel C. et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis Rheumatology (Oxford) 2008;47(8):1256–7.
86. Kumar D., Gourishankar S., Mueller T. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. Transpl Infect Dis 2009;11(2):167–70.
87. Quartier P., Tournilhac O., Archimbaud C. et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. Clin Infect Dis 2003;36(3):e47–e49.
88. Sharma V.R., Fleming D.R., Slone S.P. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. Blood 2000;96(3):1184–6.
89. Isobe Y., Sugimoto K., Shiraki Y. et al. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. Am J Hematol 2004;77(4):370–3.
90. Hartmann J.T., Meisinger I., Krö ber S.M. et al. Progressive bicytopenia due to persistent parvovirus B19 infection after immunochemotherapy with fludarabine/cyclophosphamide and rituximab for relapsed B cell lymphoma. Haematologica 2006;91(12 Suppl.):ECR49.
91. Lee M.Y., Chiou T.J., Hsiao L.T. et al. Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol 2008;87(4):285–9.
92. Mawhorter S.D., Sierk A., Staugaitis S.M. et al. Fatal West Nile Virus infection after rituximab/fludarabine-induced remission for non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2005;6(3):248–50.
93. Krause P.J., Gewurz B.E., Hill D. et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2008;46(3):370–6.
94. Lutt J.R., Pisculli M.L., Weinblatt M.E. et al. Severe nontuberculous mycobacterial infection in 2 patients receiving rituximab for refractory myositis. J Rheumatol 2008;35(8):1683–5.
95. Toussirot E., Pertuiset E., Sordet C. et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. Joint Bone Spine. 2010;77(2):142–5.
96. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthr Rheum 2010;62(9):2625–32.
97. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2009;68:25–32.
98. Genovese M.C., Breedveld F.C., Emery P. et al. Safety of biologic therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2009;68:1894–7.
99. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham III C.O. et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2010;37:558–67.
100. Singh V., Mishra R., Pitchard C.H. Is it safe to use biologics aftrer rituximab therapy? ACR abstract 2009;561:208.
101. Emery P., Sheeran T., Lehane P.B. et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2004;50(Suppl. 9):659.
102. Shaw T., Quan J., Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl. 2):55–9.
103. Saag K.G., Teng G.G., Patcar N.M. et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;59:762–84.
104. Nagasava Y., Takada T., Shimizu T. et al. Inflammatory cell in lung disease associated with rheumatoid Arthr Intern Med 2009;48:1209–17.
105. Burton C., Kaczmarski R., Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. N Engl J Med 2003;348:2690–1.
106. Leon R.J., Gonsalvo A., Salas R., Hidalgo N.C. Rituximab-induced acute pulmonary fibrosis. Mayo Clin Proc 2004;79:949–53.
107. Saito B., Nakamaki T., Adachi D. et al. Acute respiratory distress syndrome during the third

infusion of rituximab in a patient with follicular lymphoma. Int J Hematol 2004;80:164–7.
108. Jullien V., Perrin C., Peyrade F. et al. Alveolar hypoxemic interstitial pneumonia related to rituximab therapy. Rev Mal Respir 2004;21:407–10.
109. Wagner S.A., Mehta A.C., Laber D.A. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol 2007;82:916–9.
110. Bienvenu J., Chvetzoff R., Salles G. et al. Tumor necrosis factor a release is a major biological event associated with rituximab therapy. Hematol J 2001;2:378–84.
111. Hiraga J., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. A case of interstitial pneumonia induced by rituximab therapy. Int J Hematol 2005;81:169–70.
112. Alho H.S., Maasitta P.K., Harjula A.L. et al. Tumor necrosis factor-α in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. Transplantation 2003;76:516–23.
113. Heresi G.A., Farver C.F., Stoller J.K. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. Respiration 2008;76:449–53.
114. Genentech: Rituxan: highlights of prescribing information, revised January 2008.
115. Tonelli A.R., Lottenberg R., Allan R.W., Sriram P.S. Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. Respiration 2009;78:225–9.
116. Chaumais M.C., Garnier A., Chalard F. et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr Nephrol 2009;24:1753–5.
117. Liote H., Liote F., Seroussi B. et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. Eur Respir J 2009, Jul 16 (Epub. ahead of print).
118. Bouldouyre M.-A., Cohen P., Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2009;68:606.
119. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008;22:991–1008.
120. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998;5:13–7.
121. Шуппан Д. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001;4:72–4.
122. Beasley R.P. Hepatits B virus: the major etiology for hepatocellular carcinoma Cancer 1988;61:1942–56.
123. Lai C.L., Ratziu V., Yuen M.F., Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089–94.
124. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2000). WHO Web site, 2000.
125. Михайлов М.И. Гепатит В – проблема здравоохранения, которую можно решить. Бюлл Вакцинация 2001;6:5–8.
126. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени: Метод. пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. Под ред. Главного гастроэнтеролога МЗ РФ академика РАМН В.Т. Ивашкина и академика РАМН Н.Д. Ющука. М., 2003;51 с.
127. Calabrese L.H., Zein N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis 2006;65:983–9.
128. Mok M.Y., Ng W.L., Yuen M.F. et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. Clin Exp Rheumatol 2000;18:363–8.
129. Lok A.S.F., Liang R.H.S., Chiu E.K.W. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. Gastroenterology 1991;100:182–8.
130. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000;343:1594–602.
131. Ellerin T., Rubin R.H., Weinblatt M.E. Infections and antitumor necrosis factor alpha therapy. Arthr Rheum 2003;48:3013–22.
132. Ostuni P., Botsios C., Punzi L. et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. Ann Rheum Dis 2003;62:686–7.
133. Michel M., Duvoux C., Hezode C., Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. J Rheumatol 2003;30:1624–5.
134. Oniankitan O., Duvoux C., Challine D. et al Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. J Rheumatol 2004;31:107–9.
135. Wong G.H., Goeddel D.V. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. Nature 1986;323:819–22.
136. Chung S.J., Kim J.K., Park M.C. et al. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAG carriers following anti-tumor necrosis factor-{alpha} therapy. J Rheumatol 2009 Oct 1 (Epub. ahead of print).
137. Wendling D., Di Martino V., Prati C. et al. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. J Bone Spine 2009;76:308–11.
138. Roux C.H., Brocq O., Breuil V. et al. Safety of anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis.

Rheumatology 2006;45:1294–7.
139. Carroll M.B., Bond M.I. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. Semin Arthr Rheum 2008;38:208–17.
140. Zingarelli S., Frassi M., Bazzani C. et al.Use of tumor necrosis factor-{alpha}-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. J Rheumatol 2009;36:1188–94.
141. Hatzakis A., Magiorkinis E., Haida C. HBV virological assessment. J Hepat 2006;44(Suppl. 1):71–6.
142. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2002;6:31–7.
143. Kuhns M., McNamara A., Mason A. et al. Serum andliver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. Gastroenterology 1992;103:1649–56.
144. Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Gerber M.A. et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. Hepatology 1993;18:1313–8.
145. Michalak T.I., Pasquinelli C., Guilhot S., Chisari F.V. Hepatitis B viruspersistence after recovery from acute viral hepatitis. J Clin Invest 1994;93:2.
146. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J., Maddrey W.C. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. Gastroenterology 1975;68:105–12.
147. Yeo W., Chan P.K., Zhong S. et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000;62:299–307.
148. Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006;43:209–20.
149. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. J Viral Hepat 1997;4(Suppl. 1):11–20.
150. Brechot C., Degos F., Lugassy C. et al. Hepatitis B DNA virus in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1985;312:270–6.
151. Huo T.I., Wu J.C., Lee P.C. et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does notnecessarily imply a good prognosis. Hepatology 1998;28:231–6.
152. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology 2000;31:488–95.
153. Yeo W., Chan P.K.S., Hui P. et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study. J Med Virol 2003;70:553–61.
154. Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis 2006;65:983–9.
155. Kolk L.E., Baars J.W., Prins M.H., Oers M.H.J. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. Blood 2002;100:2257–9.
156. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A. et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. Expert Opin Drug Saf 2005;4:599–608.
157. Hanbali A., Khaled Y., Ajrouche H. et al. Incidence of hepatitis B reactivation in association with rituximab therapy. Blood 2006;108:2766 (abstr.).
158. Garcia-Rodriguez M.J., Canales M.A., Hernandez-Maraver D., Hernandez-Navarro F. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: An increasing complication post rituximab-based regimens treatment? Am J Hematol 2008;83:673–5.
159. Lazdina U., Alheim M., Nystrom J. et al. Priming of cytotoxic T cell resonses to exogenous hepatitis B viruscore antigen is B cell dependent. J Gen Virol 2003;84:139–41.
160. Tsatsumi Y., Shigematsu A., Hashino S. et al. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. Ann Hematol 2009;88:375–7.
161. Mindikoglu A.L., Regev A., Schiff E.R. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: The disease and its prevention. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1076–81.
162. Dervite I., Hober D., Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. N Engl J Med 2001;344:68–9.
163. Westhoff T.H., Jochimsen F., Schmittel A. et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. Blood 2003;102:1930.
164. Tsutsumi Y., Tanaka J., Kawamura T. et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2004;83:58–60.
165. Law J.K., Ho J.K., Hoskins P.J. et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: Potential implications for future prophylaxis recommendations. Leuk Lymphoma 2005;46:1085–9.
166. Sarrecchia C., Cappelli A., Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. J Infect Chemother 2005;11:189–91.

СОЦИАЛЬНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ РОССИИ
СЕРВИСНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

167. Niscola P., Del Principe M.I., Maurillo L. et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. Leukemia 2005;19:1840–1.
168. Sera T., Hiasa Y., Michitaka K. et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. J Intern Med 2006;45:721–4.
169. Umemura T., Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. Intern Med 2006;45:747–8.
170. Saag K.G., Teng G.G., Patcar N.M. et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;59:762–84.
171. Kuo S.-C., Lee H.-T., Chen W.S. et al. Deterioration of the liver biochemistry due to reactivation of chronic hepatitis B during etanercept treatment for rheumatoid arthritis. BMJ Case Reports 2009 [doi:10.1136/bcr.09.2008.0873].
172. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. X. М.: Эхо, 2009;896 с.
173. Li S., Kaur P.P., Chan V., Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. Clin Rheumatol 2009;28:787–91.
174. Pyrpasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T. et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009 Oct 15 (Epub. ahead of print).
175. Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann Hematol 2009 Aug 21 (Epub. ahead of print).
176. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М.: Эхо, 2010;944 с.
177. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67:iii2–iii25.
178. Zingarelli S., Frassini M., Bazzani C. et al. Use of tumor necrosis factor-α-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. J Rheumatol 2009;36:1188–94
179. Yazdany J., Calabrese L. Preventing hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: is it time to revisit the guidelines? Arthr Care Res 2010;62:585–9.
180. Stine J.G., Khokhar O.S., Charalambopoulos J. et al. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. Arthr Care Res 2010;62: 704–11.
181. Ziakas P.D., Karsaliakos P., Mylonakis E. et al. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. Haematologica 2009;94:998–1005.
182. Hanbali A., Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following Rituximab therapy. Am J Hematol 2009;84:195.
183. Piccinni C., Sacripanti C., Poluzzi E. et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. Eur J Clin Pharmacol 2009 Oct 17 (Epub. ahead of print).
184. Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Handb Clin Neurol 2007;85:169–83.
185. Boren E.J., Cheema G.S., Naguwa S.M. et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. J Autoimmun 2008;30:90–8.
186. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1971;1:1257–60.
187. Shimono T., Miki Y., Toyoda H. et al. MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients. Eur Radiol 2003;13:986–93.
188. Calabrese L.H., Molloy E.S. Progressive multifocal leucoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. 3):64–5.
189. Calabrese L.H., Molloy E.S., Huang D.R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: Evolving clinical and pathologic patterns of disease. Arthr Rheum 2007;57:2116–28.
190. Itoh K., Kano T., Nagashio C. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2006;54:1020–2.
191. Reilmann R., Imai T., Ringelstein E.B. et al. Remission of progressive multifocal leucoencephalopathy in SLE after treatment with cidofovir: a 4 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1304–5.
192. Vandecasteele S.J., Maes B., Claes K. et al. High anti-double-stranded DNA antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1246–7.
193. Warnatz K., Peter H.H.,

Schumacher M. et al. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of the literature. Ann Rheum Dis 2003;62:50–7.
194. White R.P., Abraham S., Singhal S. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy isolated to the posterior fossa in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2002;41:826–7.
195. Henderson R.D., Smith M.G., Mowat P., Read S.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 2002;58:1825.
196. Salmaggi A., Maccagnano E., Castagna A. et al. Reversal of CSF positivity for JC virus genome by cidofovir in a patient with systemic lupus erythematosus and progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Sci 2001;22:17–20.
197. Arbusow V., Strupp M., Pfister H.W. et al. Contrast enhancement in progressive multifocal leukoencephalopathy: a predictive factor for long-term survival? J Neurol 2000;247:306–8.
198. Ahmed F., Aziz T., Kaufman L.D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999;26:1609–12.
199. Kinoshita M., Iwana K., Shinoura H. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy resembling central nervous system systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998;16:313–5.
200. Vollmer-Haase J., Young P., Ringelstein E.B. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1997;349:1366.
201. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20–1995. A 66-year-old man with a history of rheumatoid arthritis treated with adrenocorticosteroids, with the development of aphasia and right-sided weakness. N Eng J Med 1995;332:1773–80.
202. Tomura N., Watanabe M., Kato T. et al. Case report: progressive multifocal leukoencephalopathy with prominent medullary veins on angiogram. Clin Radiol 1994;49:66–8.
203. Hseuh C., Reyes C.V. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Am Fam Physician 1988;37:129–32.
204. Newton P., Aldridge R.D., Lessells A.M., Best P.V. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1986;29:337–43.
205. Krupp L.B., Lipton R.B., Swerdlow M.L. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. Ann Neurol 1985;17:344–9.
206. Jones H.R., Hedley-Whyte E.T., Freidberg S.R. et al. Primary cerebellopontine progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed premortem by cerebellar biopsy. Ann Neurol 1982;11:199–202.
207. Malas D., Weiss S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcal meningitis with systemic lupus erythematosus and thymoma. Ann Neurol 1977;1:188–91.
208. Weiner L.P., Herndon R.M., Narayan O. et al. Isolation of virus related to SV40 from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 1972;286:385–90.
209. Slooff J.L. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual aspects. Psychiatr Neurol Neurochir 1966;69:461–74.
210. Rankin E., Scaravilli F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis. J Rheumatol 1995;22:777–9.
211. Sponzilli E.E., Smith J.K., Malamud N., McCulloch J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. Neurology 1975;25:664–8.
212. Wang H.Y. Pathologic quiz case: a 54-year-old deceased man with diffuse subcortical lesions of the central nervous system. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Pathol Lab Med 2004;128:70–2.
213. Pagnoux C., Hayem G., Roux F. et al. JC virus leukoencephalopathy complicating Wegener's granulomatosis. Joint Bone Spine 2003;70:376–9.
214. Morgenstern L.B., Pardo C.A. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment for Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 1995;22:1593–5.
215. Choy D.S., Weiss A., Lin P.T. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. JAMA 1992;268:600–1.
216. Vulliemoz S., Lurati-Ruiz F., Borruat F.X. et al. Favourable outcome of progressive multifocal leucoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1079–82.
217. Cuevas L.A., Fuchs H.A. Progressive multifocal leucoencephalopathy and immunosuppression [letter]. Ann Rheum Dis 2004;63:112–3.
218. Tubridy N., Wells C., Lewis D., Schon F. Unsuccessful treatment with cidofovir and cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with dermatomyositis. J R Soc Med 2000;93:374–5.
219. Gentile S., Sacerdote I., Roccatello D., Giordana M.T. Progressive multifocal leukoencephalopathy during cyclosporine treatment: a case report. Ital J Neurol Sci 1996;17:363–6.
220. Richardson E.P., Johnson P.C. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy with plasma-cell infiltrates. Acta Neuropathol 1975;6(Suppl.):247–50.
221. Hahn J.S., Harris B.T., Gutierrez K., Sandborg C. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 15-year-old boy with scleroderma and secondary amyloidosis. Pediatrics 1998;102:1475–9.

222. Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Arthr Rheum 2009;60:3761–5.
223. Lima M.A., Hanto D.W., Curry M.P. et al. Atypical radiological presentation of progressive multifocal leukoencephalopathy following liver transplantation. J Neurovirol 2005;11:46–50.
224. Cocito D., Bergamasco B., Tavella A. et al. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. J Peripher Nerv Syst 2005;10:386–7.
225. Roos J.C., Ostor A.J. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of JC virus infection. Arthr Rheum 2006;54:381–2.
226. Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R. et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthr Rheum 2001;44:2862–9.
227. Carson K.R., Focosi D., Major E.O. et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Lancet Oncol 2009;10:816–24.
228. Molloy E.S., Calabrese L.H. Therapy: Targeted but not trouble-free: efalizumab and PML. Nat Rev Rheumatol 2009;5:418–9.
229. Calabrese L.H., Molloy E.S. Therapy: rituximab and PML risk-informed decisions needed! Nat Rev Rheumatol 2009;5:528–9.
230. Van Assche G., van Ranst M., Sciot R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Eng J Med 2005;353:362–8.
231. Genain C.P., Islar J., Morgan K. et al. Notalizumab-induced immunosupression in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2005;58(Suppl. 9):25.
232. Wachi K., Prasertsuntarasai T., Kishimoto M., Uramoto K. T-cell lymphopenia associated with infliximab and cyclophosphamide. Am J Med Sci 2005;330:48–51.
233. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi PA. et al. Natalizumab plus interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:911–23.
234. Yamamoto M., Takahashi H., Wakasugi H. et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007;17:72–4.
235. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoe H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tozilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Inter Med 2009;48:1307–9.
236. Fleischman R.M. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis Arthr Rheum 2009;60:3225–8.
237. US Food and Drug Administration. Reporting by health professionals. URL: http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm
238. Harris H.E. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2008;47:224–5.
239. US Food and Drug Administration. Public health advisory: life-threatng brain infection in patients with systemic lupus erythematosus after rituxan(rituximab) treatment. URL: http://www.fda.gov/DrugsSafety/PublicHealth Advisories/ucm124345.htm.Updated June 18,2009.
240. Schwarz E.B., Postlethwaite D.A., Hung Y.Y., Armstrong M.A. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. Ann Intern Med 2007;147(6):370–6.
241. Doran M.F., Pond G.R., Growson W. et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty year period. Arthr Rheum 2002;46:625–31.
242. Barrett J.H., Brennan P., Fiddler M., Silman A.J. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. Arthr Rheum 1999;42(6):1219–27.
243. Silman A.J. Contraceptives, pregnancy, and RA. Ann Rheum Dis 2002;61(5):383.
244. Klink D.T., van Elburg R.M., Schreurs M.W., van Well G.T. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol 2008;271:363.
245. Herold M., Schnohr S., Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. J Clin Oncol 2001;19:3439.
246. Decker M., Rothermundt C., Hollä nder G. et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. Lancet Oncol 2006;7:693–4.
247. Friedrichs B., Tiemann M., Salwender H. et al. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. Haematologica 2006;91:1426–7.
248. Kimby E., Sverrisdottir A., Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. Eur J Haematol 2004;72:292–5.
249. Scully M., Starke R., Lee R. et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopaenic purpura. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17:459–63.
250. Ojeda-Uribe M., Gilliot C., Jung G. et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. J Perinatol 2006;26:252–5.

Глава 16 Ритуксимаб-ассоциированные цитопении

В.Р. Городецкий

Первоначально ритуксимаб (РТМ) использовался для лечения CD20-позитивных лимфом, однако в последние годы была показана его эффективность в терапии ряда аутоиммунных заболеваний. В связи с более частым использованием РТМ в клинической практике возникла необходимость в систематизации достаточно редких гематологических побочных эффектов препарата. В данной главе мы обобщим литературные данные по нейтропении, тромбоцитопении и анемии, вызванной РТМ. Мы также кратко остановимся на предполагаемых механизмах развития этих осложнений. Лимфопения наблюдается у 48% пациентов, получавших РТМ [1]. Она является ожидаемым эффектом при лечении РТМ и не будет рассматриваться в данной главе.

Нейтропения

Термин «нейтропения» используется для определения уровня нейтрофилов в периферической крови ниже $1{,}5 \cdot 10^9$/л. Степень нейтропении оценивается в соответствии со стандартными критериями Национального института рака (США): I степень ($1{,}5–1{,}9 \cdot 10^9$/л), II степень ($1{,}0–1{,}4 \cdot 10^9$/л), III степень ($0{,}5–0{,}9 \cdot 10^9$/л), IV степень ($<0{,}5 \cdot 10^9$/л) [2].

Уже в ранних работах по использованию РТМ было обращено внимание на развитие нейтропении у этих пациентов. По времени начала нейтропении исследователи разделили ее на две категории: рано начинающуюся и позднюю, отсроченную нейтропению. Рано начинающаяся нейтропения является острым осложнением терапии РТМ и развивается во время лечения или в течение первых 30 дней после последней инфузии. Поздно начинающаяся нейтропения имеет отсроченное начало и обычно развивается на 4–17-й неделе после последнего введения препарата. Резонно предполагать, что ранняя и поздняя ритуксимаб-ассоциированная нейтропения обусловлены различными биологическими механизмами.

В 1997 г. D.G. Maloney и соавт. [3] при оценке гематологических побочных эффектов на фоне монотерапии РТМ установили, что у 10 из 37 пациентов наблюдалось транзиторное снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже $1{,}5 \cdot 10^9$/л. Позднее P. McLaughlin и соавт. [4] сообщили, что у 17 из 165 пациентов на фоне терапии РТМ развилась нейтропения: у 16 больных – II–III степени, у одного больного – IV степени. У всех пациентов наблюдалось восстановление уровня нейтрофилов в среднем через 4–8 дней. В это же время B. Coiffier и соавт. [5] сообщили о развитии глубокой нейтропении у 4 из 54 пациентов с различными вариантами лимфоидных опухолей, которым проводилась монотерапия РТМ. L.D. Piro и соавт. [6] приводят данные о развитии обратимой нейтропении II–III степени у 4 пациентов и нейтропении IV степени у одного пациента в группе из 37 больных. В работе T.A. Davis и соавт. [7] сообщается, что только у одного пациента из 58 уровень нейтрофилов снизился до менее чем $1{,}0 \cdot 10^9$/л на фоне терапии РТМ. В более поздних работах по лечению лимфоидных опухолей РТМ комбинировали

с полихимиотерапией (ПХТ). В связи с этим оценка вклада РТМ в развитие нейтропении у этих больных была невозможна.

Прямой токсический эффект РТМ на гранулоциты и гемопоэтические стволовые клетки маловероятен, так как они не экспрессируют CD20 [8]. Полагают, что причина нейтропении, развившейся на фоне монотерапии РТМ или в течение 30 дней после ее завершения, обусловлена повышенной деструкцией нейтрофилов, вызванной связыванием комплекса РТМ – антиген с Fc-рецепторами нейтрофилов [7]. W. Weng и соавт. [9] продемонстрировали связь между экспрессией высокоаффинных рецепторов к Fc-участку IgG (FcRIIIa; 158V аллель) и развитием ранней ритуксимаб-индуцированной нейтропении у пациентов после аутологичной трансплантации. Авторы выдвинули гипотезу, что высокоаффинные Fc-рецепторы могут опосредовать более сильную антителозависимую клеточную цитотоксичность. Это приводит к лизису нормальных и опухолевых В-лимфоцитов с выделением гранзимов и лизоцима, что в свою очередь приводит к гибели нейтрофилов, как «невинных свидетелей».

Ряд работ в последние годы посвящен прицельному исследованию поздно начинающейся нейтропении (ПНН) вследствие терапии РТМ. Исследователи определяют это осложнение как снижение уровня нейтрофилов $<1{,}0 \cdot 10^9$/л, которое развивается на 4–17-й неделе после последнего использования РТМ при отсутствии альтернативных причин этого осложнения [10–12]. Если РТМ используется в комплексе с цитостатиками, обязательным условием для постановки диагноза ПНН является восстановление уровня нейтрофилов после проведенной терапии. Клиническое значение ПНН, безусловно, велико, так как она может изменить лечебную стратегию. Большинство исследований ПНН являются ретроспективными и лимитированы гетерогенной популяцией пациентов, включенных в анализ. Частота ПНН, сообщаемая в литературе, значительно варьирует и составляет от 5,6 до 35,5% [8, 11–17]. Значительный разброс данных может быть связан с рядом факторов: исследования носили ретроспективный характер с различной длительностью наблюдения за пациентами после использования РТМ и различной периодичностью контроля уровня нейтрофилов. Кроме того, у многих пациентов нейтропения может протекать бессимптомно и быть краткосрочной. Все это может приводить к тому, что в ряде работ указана частота развития этого осложнения ниже реальной.

K. Dunleavy и соавт. [16] проанализировали 130 пациентов с различными вариантами лимфом, которых лечили ПХТ с добавлением РТМ или без него. После окончания терапии пациенты были в полной ремиссии. Период наблюдения составлял 12 мес. Исследователи сообщили, что ПНН наблюдалась только в группе пациентов, получивших РТМ. Медиана времени начала нейтропении составляла 175 дней (с колебаниями от 77 до 204 дней). Медиана минимального уровня нейтрофилов была $0{,}2 \cdot 10^9$/л. Длительность нейтропении составляла от 11 до 16 дней у пациентов, не получавших Г-КСФ. В этом исследовании нейтропении протекали бессимптомно. Только один пациент имел инфекционное осложнение. Частота ПНН составляла 8%. Однако, учитывая бессимптомный характер нейтропении и план исследования, авторы сделали заключение, что истинная частота развития ПНН должна быть больше. Основываясь на математической модели, они вычислили, что реальная частота ПНН составляет 35,5%. E. Nitta и соавт. [12] провели ретроспективное исследование в группе из 120 пациентов с В-клеточными лимфомами, которых лечили ПХТ с включением РТМ. В этой работе частота ПНН составила 24,9%. В контрольной группе пациентов, которые не получали РТМ, отсроченная нейтропения не наблюдалась. Медиана времени достижения минимального уровня нейтрофилов составляла 106 дней после окончания последнего курса

ПХТ. Медиана минимального уровня нейтрофилов была 0,61 · 10^9/л. Мультивариабельный анализ показал, что у пациентов, которых лечили высокодозной ПХТ, и у пациентов, получавших курсы с высокодозным метотрексатом (МТ), более часто развивалась ПНН, чем у пациентов, получавших CHOP-like терапию. G.G. Lai и соавт. [18] провели ретроспективное исследование 121 пациента с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Для лечения использовалась ПХТ по схеме CHOP плюс РТМ. Поздно начинающаяся нейтропения была выявлена у 13,2% больных. Медиана времени достижения минимального уровня нейтрофилов составляла 129 дней. Медиана минимального уровня нейтрофилов была 0,66 · 10^9/л. Нейтропения у пациентов в этом исследовании редко сопровождалась развитием инфекционных осложнений. B. Lemieux и соавт. [14] проанализировали 39 пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и сообщили о 6 случаях ПНН (15% больных). Нейтропения развивалась в срок от 76 до 192 дней после окончания терапии РТМ. Длительность ее составляла от 8 до 16 дней. В отличие от других работ, большинству пациентов (83%) потребовалась госпитализация в связи с развитием осложнений, вызванных нейтропенией. В работе K. Chaiwatanatorn и соавт. [13] ПНН была выявлена у 15% пациентов. Медиана времени до развития нейтропении составляла 122 дня, а медиана длительности нейтропении – 9 дней.

Однако развитие ПНН после терапии РТМ не является уникальной особенностью больных с гематологическими опухолями. M.S.Y. Goh и соавт. [19] сообщили о пациенте с pemphigus vulgaris, у которого наблюдалось инфекционное осложнение, связанное с развитием ПНН после терапии РТМ. Небольшое исследование было посвящено оценке ПНН у пациентов, получавших РТМ в связи с аутоиммунными заболеваниями. Из 23 больных только у одного пациента, который также страдал pemphigus vulgaris, была диагностирована ПНН [20].

В 2011 г. D. Tesfa и соавт. [21] опубликовали ретроспективный анализ 209 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, которые получали терапию РТМ. У 11 (5%) больных была выявлена ПНН. Нейтропения развивалась в интервале от 40 до 362 дней (медиана – 102 дня) после последнего введения РТМ. Длительность нейтропении составляла от 4 до 20 дней (медиана – 9 дней), у 7 пациентов развились инфекционные осложнения, потребовавшие госпитализации. Интересно, что наиболее часто развитие ПНН в этом исследовании наблюдалось у больных с гранулематозом Вегенера (23%) и системной красной волчанкой (20%). У больных с ревматоидным артритом (РА) частота развития ПНН составляла всего 3%. Однако необходимо отметить, что количество пациентов с гранулематозом Вегенера и системной красной волчанкой было невелико и авторы не включали в анализ больных с pemphigus vulgaris.

Механизм и патогенез ПНН вследствие терапии РТМ к настоящему времени не ясны. К настоящему времени предложен ряд интересных гипотез, объясняющих этот феномен. T. Papadaki и соавт. [22, 23] выявили увеличение количества больших гранулированных лимфоцитов с иммунофенотипом CD3+CD8+CD57+CD28- в крови и костном мозге у пациентов с ПНН вследствие терапии РТМ. Авторы предположили, что большие гранулированные лимфоциты вызывают нейтропению через CD95-индуцированный апоптоз. E. Voog и соавт. [8], используя метод прямой иммунофлюоресценции, обнаружили IgG-антитела, связанные с мембраной нейтрофилов, у двух пациентов с ПНН после терапии РТМ. Они предположили, что транзиторная продукция антител к нейтрофилам может вызывать отсроченную РТМ-ассоциированную нейтропению. B. Terrier и соавт. [24] изучали кинетику различных цитокинов, вовлеченных в В-клеточный и гранулоцитарный гомеостаз. Авторы обнаружили ассоциа-

цию между высокими уровнями BAFF и низким уровнем нейтрофилов у пациентов с ПНН после терапии РТМ. Они выдвинули гипотезу, что в период восстановления уровня В-лимфоцитов после терапии РТМ происходит конкуренция за BAFF между В-лимфоцитами и предшественниками нейтрофилов в костном мозге в пользу В-лимфоцитов. Относительная нехватка BAFF приводит к блокаде созревания нейтрофилов и нейтропении. Еще одна альтернативная гипотеза, также основанная на конкуренции клеток за цитокины, была выдвинута недавно K. Dunleavy и соавт. [16, 25]. Они предположили, что ПНН вызывается нарушением гранулоцитарного гомеостаза, опосредованного комплексным взаимодействием между восстановлением уровня В-лимфоцитов после терапии РТМ и SDF 1 (stromal-derived factor 1). Этот фактор требуется для развития и поддержания уровня как В-лимфоцитов, так и предшественников гранулоцитов в костном мозге. Косвенным подтверждением правильности цитокиновой гипотезы развития ПНН являются результаты исследования D. Tesfa и соавт. [21]. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с ПНН, по сравнению с контрольной группой, наблюдается более выраженная деплеция В-лимфоцитов после введения РТМ.

Тромбоцитопения

Острое развитие тромбоцитопении после введения РТМ является редким осложнением. Анализ литературы выявил 12 публикаций, в которых описано 17 пациентов с острой тромбоцитопенией (с уровнем тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$/л), развившейся после инфузии РТМ [26–37]. Тромбоцитопения обычно наблюдается через несколько часов после инфузии препарата и достигает минимального значения в течение первых суток. Тромбоцитопения разрешается спонтанно в среднем в течение 4 дней и обычно не сопровождается кровотечением [36]. Из 17 пациентов только у 2 наблюдалось кровотечение (в том числе из желудочно-кишечного тракта) на фоне ритуксимаб-ассоциированной тромбоцитопении [26, 33]. Интересно, что у большинства пациентов (82% больных) с РТМ-ассоциированной тромбоцитопенией, по данным литературы, наблюдались клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов. Необходимо особо подчеркнуть, что все случаи РТМ-ассоциированной тромбоцитопении наблюдались у больных с различными вариантами неходжкинских лимфом и не описаны у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и у больных с иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

Точный механизм развития РТМ-ассоциированной тромбоцитопении не ясен. Так как тромбоциты не экспрессируют CD20, механизм, связанный с антителозависимой клеточной цитотоксичностью и индукцией апоптоза, маловероятен [38]. Некоторые исследователи связывают развитие острой тромбоцитопении после введения РТМ с активацией системы комплемента [36]. Активация системы комплемента может вызывать тромбоцитопению двумя путями: посредством прямой деградации тромбоцитов [39] и/или опосредованно, вследствие высвобождения цитокинов (например, фактора некроза опухоли α) из клеток, что, в свою очередь, вызывает быстрое снижение уровня тромбоцитов [40]. Эта теория развития РТМ-ассоциированной тромбоцитопении не находит своего подтверждения в работе G. Farina и соавт. [32], которые сообщили о 4 пациентах с остро развившейся тромбоцитопенией после введения РТМ. У этих больных уровень компонентов системы комплемента был в пределах нормальных значений. К сожалению, в других публикациях, посвященных развитию РТМ-ассоциированной тромбоцитопении, не сообщается об изменении уровней С3- и С4-компонентов системы комплемента. Возможно, истинная частота

развития РТМ-ассоциированной тромбоцитопении недооценена, так как в большинстве случаев уровень тромбоцитов на следующий день после инфузии РТМ не контролируется.

В работе C. Cattaneo и соавт. [10] приводятся данные о тромбоцитопении, которая развилась в среднем через 4 нед после последней инфузии РТМ. Из 77 включенных в исследование пациентов с В-клеточными лимфомами отсроченное развитие тромбоцитопении наблюдалось у 8 (10,4%) пациентов. У 6 из 8 пациентов уровень тромбоцитов был ниже $50 \cdot 10^9$/л. Длительность нейтропении составляла от 2 до 22 нед (медиана – 10 нед). Механизм этой поздней тромбоцитопении, вероятно, отличается от предполагаемого механизма остро начинающейся тромбоцитопении.

Анемия

По данным фирмы–производителя препарата, частота анемии, вызванной РТМ, составляет 3% [41]. В литературе мы не нашли специальных исследований, посвященных этой проблеме. Основные данные о развитии анемии после терапии РТМ получены из исследований, в которых препарат использовался в качестве монотерапии для лечения В-клеточных лимфом [3–7, 42, 43]. У большинства больных снижение уровня гемоглобина наблюдалось на фоне терапии РТМ или в течение первых 30 дней после последней инфузии и было незначительным. Лишь в редких случаях сообщалось о клинически значимом падении гемоглобина. Из 37 пациентов, включенных в исследование D.G. Maloney и соавт. [3], у 2 (5%) была зафиксирована анемия на фоне терапии РТМ. У одного пациента наблюдалось резкое снижение уровня гемоглобина (со 126 до 78 г/л) в течение 24 ч после первой инфузии препарата, которое сопровождалось также увеличением уровня лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты и падением уровня тромбоцитов. Данных, свидетельствующих о развитии ДВС-синдрома, получено не было. B. Coiffier и соавт. [5] сообщают только об одном пациенте (из 54 больных), у которого была зафиксирована глубокая анемия (<80 г/л), связанная с терапией РТМ. В исследовании P. McLaughlin и соавт. [4] снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л было отмечено у 4 пациентов из 165 больных. В среднем через 7 дней уровень гемоглобина вернулся к базовым значениям. Другие авторы также сообщают об относительно низкой частоте тяжелых (⩽80 г/л) анемий у пациентов, которые получали лечение РТМ: 2 из 31 [42], 4 из 37 [6], 1 из 58 [7]. Патогенез анемии, вызванной РТМ, неясен. К сожалению, большинство исследователей, констатируя факт развития анемии, не характеризуют ее и не приводят данных, позволяющих сделать это ретроспективно. Кроме того, нельзя исключить, что приведенные показатели завышают истинный вклад РТМ в развитие тяжелой анемии. Многие больные, включенные в эти исследования, имели опухолевое поражение костного мозга, разное количество курсов ПХТ, предшествующей терапии РТМ и, как следствие, различные уровни гемоглобина перед началом терапии РТМ, в том числе и близкие к 80 г/л. В связи с этим даже незначительное снижение уровня гемоглобина от базового значения могло приводить исследователей к констатации факта развития тяжелой анемии на фоне терапии РТМ.

В литературе имеется мало данных по анемиям, которые, как считают, вызваны терапией РТМ, но развиваются не ранее чем через 35 дней после последней инфузии препарата. Анемия <100 г/л наблюдалась, по данным C. Cattaneo и соавт. [10], у 5,2% пациентов. Медиана времени развития анемии составляла 5 нед (разброс от 5 до 11 нед), а длительность анемии – от 7 до 22 нед. Лишь единичные случаи развития отсроченной анемии после терапии РТМ приводятся другими исследователями:

M. Ghielmini и соавт. [43] сообщили о пациенте с гемолитической анемией, P. McLaughlin и соавт. [4] – о пациенте с парциальной красноклеточной аплазией. Однако необходимо отметить, что причинно-следственная связь между развитием анемии и использованием РТМ в этих двух случаях сомнительна. У обоих пациентов монотерапия РТМ проводилась в связи с В-клеточной лимфомой. В статьях не указывалось, были ли эти пациенты в полной ремиссии на момент развития анемии. Принимая во внимание, что монотерапия РТМ редко (менее чем у 10% пациентов) приводит к полной эрадикации опухоли, нельзя исключить, что лимфома и могла стать истинной причиной развития анемии у этих пациентов.

В литературе также описаны случаи двух- и трехростковых цитопений, связанных с использованием РТМ [3, 10, 13]. Эти цитопении также могут развиваться остро или появляться через несколько месяцев после инфузии препарата.

Несмотря на то что гематологические осложнения, связанные с использованием РТМ, редки, часто разрешаются самостоятельно и без последствий, исследование этого феномена позволит лучше понять сложные механизмы влияния РТМ на гемопоэз.

ЛИТЕРАТУРА

1. McEvoy G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, MD. 2006;1179 p.
2. Cancer Therapy Evaluation Program. Revised March 23, 1998 Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS.
3. Maloney D.G., Grillo-Lopez A.J., White C.A. et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90:2188–95.
4. McLaughlin P., Grillo-Lopez A., Link B. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825–33.
5. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998;92:1927–32.
6. Piro L.D., White C.A., Grillo-Lopez A.J. et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1999;10:655–61.
7. Davis T.A., Grillo-Lopez A.J., White C.A. et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. J Clin Oncol 2000;18:3135–43.
8. Voog E., Morschhauser F., Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. N Engl J Med 2003;348:2691.
9. Weng W., Negrin R., Lavori P., Horning S. Immunoglobulin G Fc receptor FcγRIIIa 158 V/F polymorphism correlates with rituximab-induced neutropenia after autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:279–84.
10. Cattaneo C., Spedini P., Casair S. et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. Leuk Lymphoma 2006;47:1013–7.
11. Fukuno K., Tsurumi H., Ando N. et al. Late onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol 2006;84:242–7.
12. Nitta E., Izutsu K., Sato T. et al. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: A single-institution study. Ann Oncol 2007;18:364–9.
13. Chaiwatanatorn K., Lee N., Grigg A. et al. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. Br J Haematol 2003;121:913–8.
14. Lemieux B., Tartas S., Traulle C. et al. Rituximab-related late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2004;33:921–3.
15. McLaughlin P. Late-onset neutropenia following rituximab. Leuk Lymphoma 2006;47:965–6.
16. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K. et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. Blood 2005;106:795–802.
17. Li S.-C., Chen Y.-C., Evens A.M. et al. Rituximab-induced late onset neutropenia in newly-diagnosed B-cell lymphoma correlates with Fc receptor

FcγRIIIa 158(V/F) polymorphism. Am J Hematol 2010;85:810–2.
18. Lai G.G., Lim S.T., Tao M. et al. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol 2009;84:414–7.
19. Goh M.S.Y., McCormack C., Dinh H.V. et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. Br J Dermatol 2007;156:990–6.
20. Rios-Fernandez R., Gutierrez-Salmeron M.T., Callejas-Rubio J.L. et al. Late-onset neutropenia following rituximab treatment in patients with autoimmune diseases. Br J Dermatol 2007;157:1271–3.
21. Tesfa D., Ajeganova S., Hagglund H. et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B-lymphocyte depletion and infections. Arthr Rheum 2011;63:2209–14.
22. Papadaki T., Stamatopoulos K., Stavroyianni N. et al. Evidence for T-large granular lymphocyte-mediated neutropenia in rituximab-treated lymphoma patients: report of two cases. Leuk Res 2002;26:597–600.
23. Papadaki T., Stamatopoulos K., Anagnostopoulos A., Fassas A. Rituximab-associated immune myelopathy. Blood 2003;102:1557–8.
24. Terrier B., Ittah M., Tourneur L. et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. Haematologica 2007;92:20–3.
25. Dunleavy K., Tay K., Wilson W.H. Rituximab-associated neutropenia. Semin Hematol 2010;47:180–6.
26. Rigamonti C., Volta C., Colombi S. et al. Severe thrombocytopenia and clinical bleeding associated with rituximab infusion in a lymphoma patient with massive splenomegaly without leukemic invasion. Leukemia 2001;15:186–7.
27. Rosado M., Chao H., Rose M. Severe acute thrombocytopenia following rituximab therapy. Leuk Lymphoma 2007;48:2239–40.
28. Otrock Z.K., Mahfouz R.A., Oghlakian G.O. et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a report of two cases. Hematologica 2005;90(Suppl. 90):66–7.
29. Pamuk G.E., Donmez S., Turgut B. et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in a patient with prolymphocytic leukemia. Am J Hematol 2005;78:81.
30. Shah C., Grethlein S.J. Case report of rituximab-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2004;75:263.
31. Maloney D.G., Grillo-Lopez A.J., Bodkin D.J. et al. IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1997;15:3266–74.
32. Farina G., Giordano G., Papini S. et al. Rituximab induced thrombocytopenia in marginal lymphoma and hairy cell leukemia: a rare, but possible complication. Report of four cases. Hematologica 2007;92(Suppl. 3):128.
33. Thachil J., Mukherje K., Woodcock B. Rituximab-induced hemorrhagic thrombocytopenia in a patient with hairy cell leukemia. Br J Hematol 2006;135:273–4.
34. Yi J.H., Kim S.J., Ahn H.K. et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature. Med Oncol 2009;26:45–8.
35. Winkler U., Jensen M., Manzke O. et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. Blood 1999;94:2217–24.
36. Ram R., Bonstein L., Gafter-Gvili A. et al. Rituximab-associated acute thrombocytopenia: an under-diagnosed phenomenon. Am J Hematol 2009;84:247–50.
37. Parajuli R., Hire E., Shah B.K. Rituximab-induced acute severe thrombocytopenia. Br J Haematol 2010;149:804.
38. Johnson P., Glennie H. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells. Semin Oncol 2003;30:3–8.
39. Shibazaki M., Kawabata Y., Yokochi T. et al. Complement-dependent accumulation and degradation of platelets in the lung and liver induced by injection of lipopolysaccharides. Infect Immun 1999;67:5186–91.
40. Michelmann I., Bockmann D., Nü rnberger W. et al. Thrombocytopenia and complement activation under recombinant TNF alpha/IFN gamma therapy in man. Ann Hematol 1997;74:179–84.
41. Biogen Idec/Genentech. Rituxan (rituximab) prescribing information. San Diego–South San Francisco, CA 2007 Feb 21.
42. Davis T.A., White C.A., Grillo-Lopez A.J. et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. J Clin Oncol 1999;17:1851–7.
43. Ghielmini M., Schmitz S.F., Burki K. et al. The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Ann Oncol 2000;11:(Suppl. 1):123–6.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Глава 17 Вакцинация при ревматических заболеваниях: проблемы и поиски решений (акцент на ритуксимаб)

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.В. Полянская

В наступившем XXI в. инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Они распространены значительно шире, чем это официально регистрируется. Инфекция является одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему.

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных болезнях соединительной ткани. По нашим данным, в 2002–2005 гг. частота КИ у стационарного контингента больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) и составила 38,1 и 19,7% соответственно [1].

КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [2].

В соответствии с результатами когортного исследования, к наиболее частым инфекционным осложнениям РА относятся (в порядке убывания): септический артрит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония [3]. По данным этих же авторов, основными предикторами развития КИ при РА являются хронические заболевания легких, лейкопения, внесуставные проявления болезни, наличие ревматоидного фактора (РФ), повышенная СОЭ, а также лечение глюкокортикоидами (ГК) [4].

При СКВ частота КИ за последние 25 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 55% (рис. 17.1, с. 341).

В качестве причин летальности при СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах – опережая ее (табл. 17.1), и, по данным мультивариантного анализа, относятся к основным предикторам летального исхода [18].

Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию (активность, длительность, число обострений, люпус-нефрит, анемия, лейкопения, высокий уровень С-реактивного белка – СРБ), так и к его лечению (пульс-терапия ГК, применение цитотоксиков и т. д.). Однако вклад каждого из перечисленных факторов весьма разнится в зависимости от когорты наблюдавшихся больных

Таблица **17.1**

Причины летальных исходов при СКВ, %

Автор	Активность болезни	Инфекции	Кардиоваскулярная патология
Wallace D. et al. [12]	20	21	20
Rosner S. et al. [13]	33	33	3
Helve T. [14]	52	17	6
Ward M. et al. [15]	34	22	16
Лучихина Е. [16]	44	30	20
Nossent J. et al. [17]	22	23	18

СКВ. В частности, пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) явилась одним из ведущих факторов риска КИ и приводила к их развитию в 45% случаев. При этом частота так называемых серьезных инфекций, требующих госпитализации и лечения антиинфекционными препаратами, также была достаточно высокой (37%). У больных, получавших парентеральную комбинированную терапию ЦФ и ГК, КИ возникали достоверно чаще, чем при изолированном лечении ГК (45 и 12% соответственно, p=0,001) [19].

В целом в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ лидирующее место занимают пневмонии – 22–67% (рис. 17.2, с. 341). Их частота у больных СКВ составляет, по разным данным, от 6 до 23% (рис. 17.3, с. 341). Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА – 2,4–8,3% [33–35] или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет [3, 25–27, 35]. Смертность от пневмонии у больных РЗ колеблется от 11 до 22% [23, 25], при СКВ – от 23 до 27% [17, 31, 36,37]. По данным Е.Л. Лучихиной [16], инфекции занимали первое место среди причин смерти стационарных больных, и почти в 1/4 случаев это была пневмония. При РА летальность от пневмонии составила 8–22% [36].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь, с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако по мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации.

На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарастания риска инфекций, обусловленных применением ГИБП, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость больных к определенным типам инфекции может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека, а именно фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, В- и Т-лимфоциты и др.

В настоящее время установлено, что частота серьезных бактериальных инфекций при лечении ингибиторами ФНО α возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с метотрексатом (МТ). По данным РПКИ, частота инфекций и их структура являются примерно одинаковыми для инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ; кроме туберкулеза) и адалимумаба (АДА).

Лечение абатацептом (АБЦ) также ассоциируется с умеренным риском развития бактериальных инфекций. Этот риск нарастает при одновременном применении АБЦ и ингибиторов ФНО α.

Частота серьезных инфекций, развивавшихся при лечении тоцилизумабом, была аналогична таковой у больных, получавших ингибиторы ФНО α. Также сходной была структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, herpes zoster, бактериальный артрит и реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных. В отдельных случаях серьезные инфекции приводили к летальному исходу.

По данным РПКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты развития инфекций (в том числе серьезных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей), однако достоверных отличий от препаратов сравнения не наблюдалось (табл. 17.2). В ходе исследования REFLEX показатели серьезных инфекций составили 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо (ПЛ) и РТМ соответственно [40]. В целом частота серьезных инфекций среди больных РА, получавших РТМ, составила 5,0, а в группе контроля – 3,4 на 100 пациенто-лет [41]. При длительном проспективном наблюдении за обширной когортой больных РА (1053 человека), получавших ⩾1 инфузии РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций, включая тяжелые (табл. 17.3) [42].

По данным французского регистра, основными факторами риска развития тяжелых инфекций при лечении РА РТМ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность, внесуставные проявления РА, пониженный исходный уровень IgG (<6 г/л) [43].

Таким образом, применение РТМ, как и других иммуномодулирующих препаратов, повышает риск развития инфекций у больных РА. Частота развития серьезных инфекций составляет 5 на 100 пациенто-лет и существенно не меняется после повторных инфузий препарата.

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Таблица **17.2**

Частота инфекций в основных рандомизированных контролируемых исследованиях РТМ при РА

Исследование	Длительность, нед	Лечение	Число больных	Инфекции в целом, абс. (%)	Серьезные инфекции, абс. (%)
DANCER [38]	24	МТ	149	42 (28)	2 (1)
		РТМ 500 мг + МТ	142	50 (35)	0
		РТМ 1000 мг + МТ	192	67 (35)	4 (2)
Edwards J.C. et al. [39]	24	МТ	40	Н.д.	1 (2,5)
		РТМ 1000 мг	40	Н.д.	2 (5)
		РТМ + ЦФ	41	Н.д.	2 (5)
		РТМ + МТ	40	Н.д.	0
REFLEX [40]	24	МТ	209	79 (38)	3 (1)
		РТМ 1000 мг + МТ	308	126 (41)	7 (2)

Примечание. Н.д. – нет данных.

Таблица **17.3**

Частота инфекций при лечении РТМ [42]

Параметры	Курс 1 (n=1053)	Курс 2 (n=864)	Курс 3 (n=400)	Курс 4 (n=142)
Число инфекций	1083	608	260	75
Число инфекций на 100 пациенто-лет, медиана (95% ДИ)	79 (75; 84)	85 (78; 92)	97 (86; 110)	101 (81; 127)
Число серьезных инфекций	73	33	17	4
Число серьезных инфекций на 100 пациенто-лет, медиана (95% ДИ)	5,4 (4,3; 6,7)	4,6 (3,3; 6,5)	6,3 (3,9; 10,2)	5,4 (2,0; 14,4)

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обусловливают повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Эти два вопроса оставались до последнего времени основными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии.

В свете изложенного весьма показательны результаты своеобразного аудита, проведенного французскими и британскими ревматологами [44, 45]. Оказалось, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в обеих последовательных когортах больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) и составила соответственно 28 и 37%. В качестве одной из основных причин этого фигурировало отсутствие рекомендаций в отношении вакцинации со стороны лечащих врачей.

До настоящего времени механизмы развития аутоиммунных заболеваний после вакцинации до конца не выяснены. Некоторые исследователи рассматривают в качестве «виновников» адъюванты и микробные агенты, содержащиеся в вакцинах [46, 47]. При этом наиболее часто описываемым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии. Суть его состоит в том, что при наличии у макроорганизма и компонентов вакцины общих антигенных детерминант инициируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Особенность этого феномена – сохранность аутоиммунных реакций даже после элиминации первичного антигена. Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул макроорганизма, высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирус-опосредованная токсичность), экспрессией «спящего» гена, высокой локальной концентрацией цитокинов. Эти механизмы могут обусловить аутоиммунный процесс, как по отдельности, так и в сочетании.

Также существует мнение, что с проведением массовой иммунизации уменьшилась частота инфекционных заболеваний и, таким образом, произошло переключение с Th2-иммунного ответа на Th1-обусловленный аутоиммунитет, что и привело к нарастанию аутоиммунной патологии [48, 49]. Вместе с тем имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного РЗ.

Как отмечалось выше, наиболее актуальными в отношении морбидности и летальности у больных РЗ являются инфекции дыхательных путей. Данное обстоятельство является объяснением того, что подавляющее число работ по вакцинации при РЗ посвящено предупреждению инфекций указанной локализации.

В конце 70-х годов прошлого века в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по плану исследований [50–54], имевших целью изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии[1] были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 (3,2%) из 125 вакцинированных больных СКВ и у 1 (4,8%) из 21 пациента без вакцинации.

По данным M. Abu-Shakra и соавт. [55–57], применение трехвалентной противогриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае в течение 12-недельного периода наблюдения. На 6-й неделе наблюдалось транзиторное повышение титров аутоантител (анти-Sm, анти-RNP, анти-Ro, аКЛ) без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией, поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном, но не МТ. В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от вирусного штамма колебалась от 37,5 до 62,5%.

В 1984 г. S. Croft и соавт. продемонстрировали серологическую безопасность (отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации) у 18 больных СКВ, иммунизированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной. Иммуногенность вакцины у пациентов была близкой к таковой в здоровом контроле, т. е. 83 и 100% соответственно [58].

Из 73 больных СКВ, иммунизированных вышеуказанной вакциной, удвоение титров специфического антипневмококкового IgG наблюдалось в 85,7% случаев; в течение 3-месячного периода наблюдения обострений заболевания или иных побочных эффектов не наблюдалось [59].

Как отмечается в редакционной статье Journal of Rheumatology, «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х годов, теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции антител к ДНК, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [60].

В ходе РПКИ изучали иммуногенность и безопасность трехвалентной противогриппозной вакцины у 126 больных РА. Частота обострений у иммунизированных пациентов с РА была аналогична таковой у больных без вакцинации, а параметры нарастания титров специфических антител были сопоставимы со здоровым контролем. Показатели

[1]Показатель сероконверсии определяется как: а) доля больных (в процентах) с 4-кратным, по сравнению с исходным, нарастанием титров антител к гемагглютинину вируса гриппа после вакцинации, или б) доля больных (в процентах) с титром после вакцинации >1:40 среди имевших исходный титр <1:10. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к противогриппозным вакцинам частота сероконверсии должна составлять >40% для лиц в возрасте 18–60 лет или >30% для лиц старше 60 лет.

сероконверсии у иммунизированных больных РА составили 77; 50 и 37% для A/H3-, A/H1- и B-антигенов вакцины соответственно [61].

В настоящее время активно изучается иммуногенность и безопасность вакцинации у больных РА, получающих как базисные противовоспалительные препараты (БПВП), так и ГИБП. Показано, что у больных РА трехвалентная сплит-вакцина против гриппа генерирует хороший гуморальный ответ, хотя и меньший, чем в здоровом контроле. Лечение ГК, МТ, ИНФ или ЭТЦ не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинального ответа. Через 6 нед после вакцинации показатели сероконверсии были следующими: 67% для B-антигена, 53% для A/H3- и A/H1-антигенов. Обострения РА не отмечено ни в одном случае в течение 6-месячного периода наблюдения [62].

В исследование, выполненное японскими авторами, были включены 63 больных РА, из которых 27 получали ингибиторы ФНО α (11 – ИНФ, 16 – ЭТЦ), 36 – БПВП, а также 52 здоровых лица (контрольная группа). Через 4–6 нед после иммунизации трехвалентной противогриппозной вакциной более высокие показатели сероконверсии наблюдались среди пациентов, получавших ингибиторы ФНО α, и составили для A/H1- и A/H3-антигенов по 44,4%, для B-антигена – 26,6%, в то время как при лечении БПВП – 22,2; 33,3 и 22,2% соответственно [63]. В проспективном когортном исследовании, выполненном L. Gelinck и соавт. [64], протективный уровень антител в ответ на вакцинацию против гриппа сохранялся у 80% больных, получавших ингибиторы ФНО α, у 82–93% – при приеме прочих БПВП и у 89–94% – в здоровом контроле.

В многоцентровом РПКИ [65] после назначения противогриппозной вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших АДА, не отличался от такового в ПЛ-контроле (98 и 94,55% соответственно). По данным этих же авторов, протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины также были аналогичными в указанных группах (85,9 и 81,7% соответственно). В работе M. Kapetanovic и соавт. [66], охватившей 149 больных РА, максимальный поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6B зарегистрирован у пациентов, которым проводилась терапия ГИБП (ИНФ, ЭТЦ), по сравнению с группами, получавшими комбинированное лечение ($p=0,037$) или МТ в отдельности ($p<0,001$).

К одной из первых публикаций, посвященных вакцинации у больных РА, получавших лечение РТМ, относится работа голландских исследователей [67]. Основную группу составили 4 больных РА, получившие две инфузии РТМ (по 1000 мг внутривенно с 14-дневным интервалом) на фоне лечения МТ (5–20 мг в неделю). Для сравнения были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу, которые включали: а) 19 больных активным РА, получавших терапию ингибиторами ФНО α в сочетании с БПВП или без них; б) 20 здоровых лиц. Иммунизацию трехвалентной противогриппозной вакциной в основной группе осуществляли на 84-й день после первой инъекции РТМ, в группах сравнения – в произвольные сроки. У больных, получавших РТМ, авторы выявили значимое снижение среднегеометрических титров (СГТ) поствакцинальных антител ко всем трем антигенам, в отличие от обеих групп сравнения ($p<0,02$ и $p<0,001$ соответственно). Год спустя в аналогичном исследовании были подтверждены данные о снижении СГТ поствакцинальных антител к вирусу гриппа у больных РА, получавших лечение РТМ [68].

В работе S. van Assen и соавт. [69] представлены данные по иммуногенности и безопасности трехвалентной субъединичной противогриппозной вакцины у 23 больных РА, получавших РТМ, 20 – МТ и 29 здоровых лиц. В группе РТМ вакцинацию выполняли через 4–8 нед (11 больных – «ранняя» подгруппа) или спустя 6–10 мес (12 больных – «поздняя» подгруппа) после инъекции препарата.

Как видно из табл. 17.4, СГТ антител ко всем трем штаммам вакцины значимо нарастали как в здоровом контроле, так и в группе МТ, и практически не менялись при лечении РТМ. Фактор конверсии (кратность увеличения СГТ) также был достоверно большим в здоровом контроле (p=0,001 для штамма A/H1N1и p=0,03 для штамма B) и группе МТ (p<0,001 для штаммов A/H3N2 и A/H1N1), по сравнению с РТМ.

Примечательно, что в группе РТМ среди больных, которые были вакцинированы от гриппа в течение года, предшествовавшего включению в настоящее исследование, уровень поствакцинального ответа для штамма A/H1N1 был значимо более высоким, по сравнению с невакцинированными пациентами (p=0,007).

Обращает на себя внимание тот факт, что в «поздней» подгруппе больных, получавших РТМ, наблюдали достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ (p=0,04 для штамма A/H3N2, p=0,003 для штамма A/H1N1 и p=0,007 для штамма B) и значимое нарастание показателей фактора конверсии (p=0,041 для штамма A/H3N2, p=0,043 для штамма A/H1N1) по сравнению с «ранней» подгруппой. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на вероятность восстановления гуморального иммунного ответа спустя 6–10 мес после лечения РТМ.

Показатели серопротекции (рис. 17.4, с. 342) в группе РТМ, по сравнению с другими испытуемыми, были достоверно более низкими для всех трех штаммов противогриппозной вакцины.

Учитывая вышеизложенное, авторы делают вывод о целесообразности ежегодной вакцинации больных РА против гриппа. При этом иммунизация противогриппозной вакциной должна проводиться до начала планируемой терапии РТМ.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген)

Таблица **17.4**

Среднегеометрические титры (СГТ) и кратность их нарастания после иммунизации трехвалентной противогриппозной вакциной у больных РА в зависимости от лечения ([69], в модификации)

Параметры	Группы больных: здоровый контроль (n=29)	МТ (n=20)	РТМ – в целом (n=23)	РТМ – «ранняя» (n=11)	РТМ – «поздняя» (n=12)
СГТ, M±SD					
Штамм A/H3N2:					
до	27,6±2,9*	13,9±2,8	13,1±2,3	10,0±1,7	16,8±2,7
после	44,5±2,2*, **	34,2±1,9**, ***	14,4±2,5	9,4±2,1	21,2±2,6**, ***
Штамм A/H1N1:					
до	27,0±3,0	14,6±2,5	15,0±2,0	11,3±1,8	19,4±2,0****
после	73,6±2,2**, ***	47,6±2,8**, ***	18,5±2,7	10,0±1,6	32,7±2,8**, ****
Штамм B:					
до	15,7±2,6*	7,7±1,9	8,9±2,1	6,0±1,6	12,6±2,3****
после	29,7±2,5**, ***	13,4±2,5**	10,9±2,4	6,6±1,6	17,3±2,5****
Кратность нарастания, медиана (размах):					
Штамм A/H3N2	1,4 (-1,4; +16)	2 (+1; +11,3)***	1 (-2; +2)	1 (-2; +2)	1 (-1,4; +2)****
Штамм A/H1N1	2 (-1,4; +128)***	4 (+1; +16)***	1 (-2;+8)	1 (-2; +1,4)	1,2 (-1,3; +8)****
Штамм B	1,4 (-1,4; +32)***	1 (-1,4; +16)	1 (-2; +5,7)	1 (-1,4; +2)	1 (-2; +5,7)

Примечание. p<0,05 по сравнению: *– с группами МТ и РТМ; **– с предвакцинальным титром; ***– с группой РТМ; ****– с «ранней» подгруппой РТМ.

Таблица **17.5**

Ответ на иммунизацию противостолбнячным анатоксином больных РА в зависимости от лечения ([70, в модификации])

Показатель	Группы больных		% различий (95% ДИ)
	МТ (n=26)	РТМ + МТ (n=64)	
Число больных с ⩾4-кратным ростом титра антител через 4 нед после вакцинации, n (%)	11 (42,3)	25 (39,1)	-3,2 (-25,7; 19,2)
Число больных с ⩾2-кратным ростом титра антител через 4 нед после вакцинации, n (%)	16 (61,5)	35 (54,7)	-6,8 (-29,2; 15,5)
СГТ до вакцинации, медиана (95% ДИ)	1,0 (0,49; 2,14)	1,2 (0,884 1,69)	–
СГТ через 4 нед после вакцинации, медиана (95% ДИ)	5,2 (2,25; 12,00)	3,9 (2,72; 5,74)	–

у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или МТ в виде монотерапии (контрольная группа). Иммунизацию вышеуказанными вакцинами выполняли через 24 и 28 нед соответственно от начала лечения РТМ. Как видно из табл. 17.5, ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом к каждому из 12 пневмококковых серотипов через 4 нед после иммунизации была существенно снижена в группе РТМ (рис. 17.5, с. 343). У этих же больных также были снижены поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГП антипневмококкового IgG, по сравнению с пациентами, получавшими МТ в отдельности. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали. Подчеркивается, что у больных РА, получающих лечение РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии [70].

Необходимо заметить, что в соответствии с недавно опубликованными рекомендациями EULAR [71] иммунизация инактивированной противогриппозной и 23-валентной полисахаридной вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них, как указывалось выше, риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок. Учитывая определенную (хотя и низкую) вероятность обострения РЗ после вакцинации, последнюю рекомендуют выполнять при неактивной фазе болезни. С учетом вышеизложенного, больным РЗ, которым планируется терапия РТМ, указанные вакцины следует назначать до начала лечения. Если же лечение РТМ уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса. Применение живых аттенуированных вакцин у больных РЗ противопоказано, поскольку это может привести к развитию тяжелых инфекций, против которых направлена вакцинация.

Таким образом, «...вакцинация является мощным методом профилактики инфекционных заболеваний – важной проблемы для больных РЗ... Вакцину следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом» [72]. В целях отработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных антиревматических препаратов, включая РТМ, необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов с РЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматологов. Чимкент, 2006;с. 17.
2. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1994;37(4):481–94.
3. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. Arthr Rheum 2002;46(9):2287–93.
4. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2002;46(9):2294–300.
5. De Luis A., Pigrau C., Pahissa A. et al. [Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus]. Med Clin (Barc) 1990;94(16):607–10.
6. Massardo L., Martinez M.E., Baro M. et al. [Infections in systemic lupus erythematosus] Rev Med Chil 1991;119(10):1115–22.
7. Noel V., Lortholary O., Casassus P. et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2001;60(12):1141–4.
8. Сороцкая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тула, 2005;48 с.
9. Jeong S.J., Choi H., Lee H.S. et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. Scand J Infect Dis 2009;41(4):268–74.
10. Jallouli M., Frigui M., Marzouk S. et al. [Infectious complications in systemic lupus erythematosus: a series of 146 patients]. Rev Med Interne 2008;29(8):626–31.
11. Khalifa M., Kaabia N., Bahri F. et al. Infection in systemic lupus erythematosus. Med Mal Infect 2007;37(12):792–5.
12. Wallace D.J., Podell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus – survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981;245(9):934–8.
13. Rosner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. Arthr Rheum 1982;25(6):612–7.
14. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. Scand J Rheumatol 1985;14(1):43–6.
15. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. Arthr Rheum 1995;38(2):274–83.
16. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.,1998;24 с.
17. Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. Lupus 2007;16(5):309–17.
18. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. Lupus 2003;12(9):672–6.
19. Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1996;39(9):1475–82.
20. Martin-Suarez I., D'Cruz D., Mansoor M. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 1997;56:481–7.
21. Gladman D.D., Hussain F., Iban D., Urowitz M.B. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus 2002;11:234–9.
22. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-α therapy. Rheumatology 2003;42:617–21.
23. Gluck T., Kiefmann B., Grohmann M. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. J Rheumatol 2005;32(8):1473–80.
24. Ng W.L., Chu C.M., Wu A.K.L. et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med 2006;99:37–47.
25. Reddy S., Wanchu A., Gupta V., Bambery P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. APLAR J Rheumatol 2006;9:269–74.
26. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. Rheumarology 2007;46:1157–60.
27. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:308–12.
28. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008;35(3):387–93.
29. Ginzler E., Diamond H., Kaplan D. et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1978;21(1):37–44.
30. Kinder B.W., Freemer M.M., King-Jr. T.E. et al. Clinical and

АССОЦИАЦИЯ ЮРИСТОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2007;56(8):2679–86.
31. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. South Asian J Trop Med Public Health 2007;38(3):528–36.
32. Bosch X., Guilabert A., Pallares L. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. Lupus 2006;15:584–9.
33. Zonana-Nacach A., Camargo-Coronel A., Yanez P. et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus 2001;10:505–10.
34. Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007;34(9):1832–6.
35. Huskisson E.C., Hart F.D. Severe, unusual, and recurrent infections in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1972;31:118–21.
36. Juarez M., Misischia R., Alarcon G.A. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. Rheum Dis Clin N Am 2003;29:163–84.
37. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. Ann Rheum Dis 2002;61:409–13.
38. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthr Rheum 2006;54(5):1390–400.
39. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350(25):2572–81.
40. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. 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(9):2793–806.
41. Looney R.J., Srinivasan R., Calabrese L.H. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. Arthr Rheum 2008;58(1):5–14.
42. Van Vollenhoven R., Emery P., Bingham C. et al. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):88.
43. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al. AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthr Rheum 2010;62(9):2625–32.
44. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. Ann Rheum Dis 2008;67(7):1047.
45. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(6):837–8.
46. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 2004;448 с.
47. Kuroda Y., Nacionales D.C., Akaogi J. et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. Biomed Pharmacother 2004;58(5):325–37.
48. Bach J.F. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. J Autoimmun 2001;16(3):347–53.
49. Levitsky L.L. Childhood immunizations and chronic illness. N Engl J Med 2004;350(14):1380–2.
50. Williams G.W., Steinberg A.D., Reinertsen J.L. et al. Influenza immunization in systemic lupus eruthematosus. A double-blind trial. Ann Intern Med 1978;88(6):729–34.
51. Brodman R., Gilfillan R., Glass D., Schur P.H. Influenzal vaccine response in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1978;88(6):735–40.
52. Louie J.S., Nies K.M., Shoji K.T. et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1978;88(6):790–2.
53. Ristow S.C., Douglas R.G. Jr., Condemi J.J. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1978;88(6):786–9.
54. Herron A., Dettleff G., Hixon B. et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. JAMA 1979;242(1):53–6.
55. Abu-Shakra M., Zalmanson S., Neumann L. et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. J Rheumatol 2000;27(7):1681–5.
56. Abu-Shakra M., Press J., Sukenik S., Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. Clin Rheumatol 2002;21(5):369–72.
57. Abu-Shakra M., Press J., Varsano N. et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002;29(12):2555–7.
58. Croft S.M., Schiffman G., Snyder E. et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus ery-

thematosus. J Rheumatol 1984;11(2):141–6.
59. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. Arthr Rheum 1998;41(10):1828–34.
60. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? J Rheumatol 2006;33(8):1469–71.
61. Chalmers A., Scheifele D., Patterson C. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. J Rheumatol 1994;21(7):1203–6.
62. Fomin I., Caspi D., Levy V. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis 2006;65(2):191–4.
63. Kubota T., Nii T., Nanki T. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007;17(6):531–3.
64. Gelinck L.B., van der Bijl A.E., Beyer W.E. et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. Ann Rheum Dis 2008;67(5):713–6.
65. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol 2007;34(2):272–9.
66. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjö holm A. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006;45(1):106–11.
67. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Ann Rheum Dis 2007;66(10):1402–3.
68. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. Ann Rheum Dis 2008;67(7):937–41.
69. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthr Rheum 2010;62(1):75–81.
70. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthr Rheum 2010;62(1):64–74.
71. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70(3):414–22.
72. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. Curr Opin Rheumatol 2009;21(4):419–24.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Глава 18 Деплеция В-клеток: новые возможности в лечении атеросклероза при ревматоидном артрите?

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов, являются лидирующей причиной смертности в общей популяции. При ревматоидном артрите (РА) наблюдается раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза, что закономерно ведет к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти [1, 2]. Метаанализ 17 проспективных исследований (n=91 916) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [3]. Риск развития ССО у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете 2-го типа [4] и остеоартрозе [5].

В основе патогенеза атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия (ДЛП) и хроническое воспаление. Полагают, что воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетические значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки (АТБ) и, тем самым, в развитии ССО [6, 7]. РА можно рассматривать в качестве «модели» для изучения роли воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов.

Принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. При хронической активации иммунного ответа создаются условия для гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов и относительной недостаточности синтеза «антивоспалительных» медиаторов [8]. Результатом этого дисбаланса является развитие сосудистых нарушений, составляющих основу атеротромбоза: дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции. Многие иммунологические маркеры атеросклероза (белки острой фазы воспаления, «провоспалительные» цитокины, клеточные молекулы адгезии, аутоантитела, иммунные комплексы), с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений и ассоциируются с традиционными факторами риска ССЗ, с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [9].

Клеточные эффекты В-лимфоцитов и атеросклероз

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 [10]. Роль В-лимфоцитов в развитии атеросклероза у человека изучена недостаточно.

Описаны три субпопуляции В-клеток: В1, В2 и В10 [11]. В1-клетки вырабатывают «естественные» антитела без стимуляции антигенами независимо от Т-лимфоцитов, обеспечивая «первую линию защиты» против экзогенных патогенов [12]; В2-клеткам для активации и продукции аутоантител необходимо взаимодействие с Т-клетками; они могут изменять класс продуцируемых аутоантител и подвергаться соматическим мутациям в процессе иммунного ответа, В10 – продуцируют антивоспалительный регулятор иммунного ответа, интерлейкин 10 (ИЛ 10) [13].

Традиционно считается, что развитие атеросклероза тесно связано с локальной активацией Т-клеточного звена иммунитета, поскольку в процессе формирования АТБ, особенно на ранних этапах, большую роль играют миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство и выработка провоспалительных цитокинов. В опытах *in vivo* убедительно продемонстрировано, что дефицит Т-клеточного звена иммунитета приводит к уменьшению развития и прогрессирования атеросклероза [14–16]; введение же Т-лимфоцитов, напротив, способствует его ускорению [16]. В то же время развитие атеросклероза ассоциируется с активацией В-клеточного звена иммунитета и проявляется гиперпродукцией IgM- и IgG-антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (анти-оЛПНП), β_2-гликопротеину I (анти-β_2-ГП I), стрессорным белкам теплового шока (HSP60), антиэндотелиальных клеточных антител (АЭКА) [17, 18].

При атеросклеротическом поражении артерий лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки представлен преимущественно Т-лимфоцитами [19, 20]. В-клетки редко встречаются в интиме АТБ [21], однако значительное отложение антител (классов IgG и IgM) наблюдается в ранней, формирующейся АТБ [22]. Примечательно, что со временем инфильтрация АТБ В-клетками нарастает. В-лимфоциты располагаются внутри, вокруг АТБ коронарных артерий и аневризмы брюшного отдела аорты [23]. По данным биопсии коронарных артерий, адвентиция АТБ в 80% случаев (38/48) инфильтрирована Т-клетками, в 20% (10/48) – В-клетками, причем в 3 случаях наблюдалось формирование маленьких лимфатических фолликулов [24]. Подобный воспалительный ответ характерен для IV типа атеросклероза (согласно классификации AHA 1995 г.). M. Aubry и соавт. [25] подчеркивают, что если у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) происходит инфильтрация АТБ преимущественно Т-клетками, то у больных РА с ИБС наблюдается преобладание В-лимфоцитов как внутри АТБ, так и в адвентиции. Таким образом, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и без таковых имеются отличия морфологических признаков АТБ, свидетельствующие об участии различных механизмов иммунного ответа в развитии атеросклероза.

В экспериментальных моделях атеросклероза показана «протективная» роль В-клеток [18, 26–28]. Спленэктомия у мышей ApoE(-/-), индуцирующая частичную деплецию В- и Т-клеток, приводила к резкому снижению анти-оЛПНП [18], что в свою очередь провоцировало ускорение атеросклеротического процесса. Авторы предположили, что В-клетки селезенки, подобные В1-субтипу, обладают защитными свойствами. В другом исследовании [26] показано, что в группе мышей линии LDLr(-/-), имеющих дефицит В-клеток, наблюдается более выраженное (на 30–40%) атеросклеротическое поражение дистальных и проксимальных отделов аорты, по сравнению с группой мышей без дефицита В-клеток. В целом эти исследования подтверждают атеропротективную роль В-клеток. Однако до сих пор недостаточно изучено значение деплеции зрелых В-клеток в развитии атеросклероза.

Роль анти-оЛПНП в развитии атеросклероза

В настоящее время получены убедительные данные о том, что окисленные ЛПНП (оЛПНП), будучи мощным индуктором воспаления, играют важную роль в развитии ате-

росклероза [29]. В общей популяции уровень оЛПНП ассоциируется с толщиной комплекса интима–медиа (КИМ), развитием ИБС, увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [30].

За счет выраженной иммуногенности оЛПНП у мышей и человека вырабатываются анти-оЛПНП [29]. В зависимости от класса анти-оЛПНП описаны их проатерогенные и антиатерогенные эффекты [12, 31]. Проатерогенные свойства имеют IgG анти-оЛПНП. J.T. Salonen и соавт. [30] показали корреляцию между повышенными уровнями анти-оЛПНП класса IgG и прогрессированием атеросклероза сонных артерий у мужчин. В экспериментальных моделях атеросклероза W. Palinski и соавт. [32] обнаружили ассоциацию высокой концентрации анти-оЛПНП класса IgG с формированием АТБ и ее нестабильностью.

В то же время IgM анти-оЛПНП имеют протективное значение в развитии атеросклероза [27, 32–36]. У мышей активация В1-клеток и увеличение продукции IgM анти-оЛПНП связаны с ИЛ 5- и ИЛ 33-опосредованными атеропротективными эффектами [27, 28]. M.J. Lewis и соавт. [37] *in vivo* наблюдали увеличение размеров АТБ при снижении концентрации сывороточных IgM анти-оЛПНП. В клинических исследованиях [35, 36, 38] выявлена отрицательная связь между уровнями IgM анти-оЛПНП и ССО, а их высокий уровень ассоциирован со стабильным фенотипом АТБ.

Деплеция В-клеток и атеросклероз

Широкое применение анти-В-клеточной терапии позволяет изучать роль В-лимфоцитов в развитии атеросклероза у человека. Принимая во внимание экспериментальные данные, указывающие на значительное увеличение размеров атеросклеротического дефекта в отсутствие В-лимфоцитов и его уменьшение при их восстановлении, можно предположить, что у пациентов, имеющих атеросклероз, польза от применения анти-CD20-антител отсутствует. Возникает принципиально важный вопрос о механизмах влияния анти-CD20-антител на развитие атеросклероза у больных РА, имеющих высокий риск развития ССО. В данном контексте важен дифференцированный подход к подавлению определенных субтипов В-клеток.

В экспериментальных моделях эффективная деплеция В2-клеток развивается вследствие их периферической локализации в лимфоидных органах и кровяном русле. Терапия анти-CD20-антителами может оказывать менее выраженный эффект подавления В1-клеток, локализованных в перитонеальной полости. Кроме того, выживаемость В1-клеток может быть обусловлена специфичным микроокружением или внутренними механизмами выживания [39]. T. Kyaw и соавт. [40] обнаружили, что деплеция В2-клеток у apoE(-/-) мышей путем введения анти-CD20-антител уменьшала развитие и прогрессирование атеросклероза, нивелируя повреждающий эффект гиперлипидемии, вызванной диетой с высоким содержанием жиров. Напротив, введение В2-, но не В1-клеток ApoE(-/-) Rag-2(-/-) мышам способствовало ускорению атеросклеротического процесса на 72%. Введение В2-клеток мышам, дефицитным только по ApoE(-/-), привело к еще более выраженному (>300%) развитию атеросклеротического процесса. Таким образом, В2-клетки вызывают ускорение атеросклероза как при полном отсутствии всех других популяций лимфоцитов, так и при наличии Т-лимфоцитов. Эти данные убедительно доказывают проатерогенную роль В2-клеток. Также показано, что дефицит Т- и В-клеток предотвращает индуцированное ангиотензином II атеросклеротическое поражение сосудов [41].

В экспериментальных моделях *in vivo* продемонстрировано, что терапия анти-CD20-антителами приводит к устойчивому снижению числа зрелых В-клеток в крови,

селезенке, костном мозге, перитонеальной полости и сопровождается значительным уменьшением очага атеросклеротического повреждения сосудов при неизменном уровне холестерина [42]. В качестве механизмов атеропротективного действия анти-CD20-антител авторы рассматривают снижение инфильтрации макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами в зоне повреждения, уменьшение активации и пролиферации Т-лимфоцитов (уменьшение CD69 и CD44high на CD4+ Т-клетках, эффекторных CD4+CD25- Т-клеток). Кроме того, анти-CD20-антитела стимулируют продукцию атеропротекивных IgM анти-оЛПНП, снижая концентрацию проатерогенных IgG анти-оЛПНП. Деплеция В-лимфоцитов приводит к изменению иммунного ответа Т-клеток – снижению выработки интерферона γ и увеличению концентрации ИЛ 17, что также способствует атеропротективному эффекту анти-CD20-антител.

Данные результаты могут показаться противоположными результатам исследований [18, 26], где дефицит В-клеток и спленэктомия привели к прогрессированию атеросклероза на модели *in vivo*. Однако в этих работах не было цели оценить роль зрелых В-клеток у иммунокомпетентных мышей. Кроме того, другие иммунологические расстройства могли привести к увеличению очага повреждения у В-дефицитных животных.

Влияние ритуксимаба на сердечно-сосудистую систему

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важную роль в профилактике этих осложнений играет проведение эффективной противовоспалительной терапии. В последнее время обсуждаются вопросы, связанные с дифференцированным влиянием на определенные субтипы В-клеток. Несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов химерных моноклональных антител к CD20 молекуле В-лимфоцитов – ритуксимаба (РТМ). Полагают, что действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов — комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток. В настоящее время проведены и продолжаются исследования, подтвердившие высокую эффективность РТМ при РА у больных, резистентных как к терапии «стандартными» базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и ингибиторами ФНО, что позволяет рассматривать этот препарат как высокоэффективный базисный противовоспалительный генно-инженерный биологический препарат [43].

Подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. По данным метаанализа клинических исследований, применение РТМ в комбинации с метотрексатом (МТ) у больных РА в течение короткого (6 мес) и длительного (до 10 лет) периода наблюдения не приводит к увеличению серьезных побочных эффектов, в том числе ССО, по сравнению с пациентами, получающими только МТ [44].

К настоящему времени опубликовано несколько пилотных исследований, касающихся благоприятного влияния РТМ на маркеры атеросклероза: функцию эндотелия (увеличивает поток-зависимую вазодилатацию – ПЗВД), жесткость артериальной стенки (уменьшение индекса ригидности), толщину КИМ сонных артерий (уменьшение ее величины) и формирование АТБ (за счет истощения В-клеток в АТБ) [45–49]. У пациентов с РА и эндотелиальной дисфункцией при лечении РТМ показано достоверное увеличение ПЗВД плечевой артерии к 6-му месяцу терапии, ассоции-

рованное со снижением уровня СРБ и индекса активности болезни [45]. А.В. Волковым и соавт. [48] показано, что РТМ в целом не влияет на функцию эндотелия у пациентов с активным РА. В то же время отмечено увеличение ПЗВД у больных РА с исходно низким ее значением. В зависимости от реакции (увеличение или уменьшение ПЗВД в динамике) пациенты были разделены на две группы. В первой группе (n=10) отмечено достоверное увеличение показателя с 10,74±5,75% (на скрининге) до 14,17±5,13% (на 24-й неделе терапии РТМ; p<0,05). Снижение ПЗВД во второй группе (n=10) также было статистически достоверным: с 14,87±5,15 до 10,88±4,89%. Во второй группе к 24-й неделе терапии РТМ 4 больных имели дисфункцию эндотелия. У пациентов с улучшением функции эндотелия отмечались более длительное течение РА (144±111 мес против 47±38 мес), меньший исходный уровень СРБ (26,5 мг/л против 35,6 мг/л), низкий показатель ПЗВД на скрининге (10,1±5,8% против 14,9±5,2%). Различий между группами по возрасту, активности заболевания (DAS 28) и наличию кардиоваскулярных факторов риска и/или атеросклероза сонных артерий не обнаружено.

Данные проводимых исследований демонстрируют благоприятные эффекты РТМ не только на механизмы, способствующие возникновению воспалительного процесса, но и на традиционные факторы кардиоваскулярного риска.

Хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина крови [50–54]. ДЛП встречается у 84% пациентов с РА. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов (холестерина – ХС), триглицеридов (ТГ) и, в большей степени, «антиатерогенных» липопротеидов – ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), что приводит к увеличению индекса атерогенности [50].

В нашей работе [47] показано влияние РТМ на систему транспорта ХС крови у больных РА при наличии удовлетворительного/хорошего противовоспалительного эффекта препарата в течение 24-недельного наблюдения. Выявлено достоверное повышение концентрации атерогенных липидов (ХС на 5%, ТГ – на 9,8%, ХС ЛПНП – на 5,2%) и, в большей степени, антиатерогенных липопротеидов крови (ХС ЛПВП на 22%), что привело к закономерному снижению индекса атерогенности (на 18,6%), а также отмечена положительная динамика толщины КИМ сонных артерий до лечения РТМ и через 24 нед после первого введения препарата (1,09 мм против 0,95 мм; p=0,001). Изменения спектра липидов и липопротеидов крови, уменьшение толщины КИМ сонных артерий ассоциировались с выраженным снижением активности заболевания – уменьшением концентрации СРБ, СОЭ, IgM РФ, индекса DAS, улучшением функционального статуса больного (индекс HAQ; p<0,05 во всех случаях).

Полученные результаты согласуются с работой G. Kerekes и соавт. [46], посвященной влиянию РТМ на липидный профиль крови у 5 больных РА. Авторы выявили повышение уровня ХС ЛПВП на 35,4%, снижение концентрации ХС на 8,5% в течение 16 нед наблюдения. Эффект препарата на концентрацию ХС ЛПНП и ТГ был разнонаправленным: наблюдалось как снижение, так и повышение уровней атерогенных липидов и липопротеидов крови. Так как группа пациентов была небольшой, то нельзя исключить недостоверность полученных результатов.

Важно отметить, что при воспалении под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А2 частицы ЛПВП приобретают провоспалительные свойства [55]. При РА такие провоспалительные частицы ЛПВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (4%) [56]. В синовиальной жидкости больных с высокой активностью РА обнаружено большое количество частиц ЛПВП [57].

H. Raterman и соавт. [58] показано, что у пациентов с РА, ответивших на терапию РТМ, через 6 мес наблюдения частицы ЛПВП уменьшают свои провоспалительные свойства и приобретают антиатерогенную структуру.

По нашим данным, РТМ также оказывает устойчивое благоприятное влияние на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС; предиктор ССО в общей популяции) у больных РА с удовлетворительным/хорошим эффектом терапии по критериям EULAR в течение 24-недельного наблюдения [59]. Временные показатели ВРС оценили по данным суточного мониторирования ЭКГ у 57 больных РА (из них 55 женщин, средний возраст 54 года) до лечения и через 24 нед после введения РТМ. Препарат вводили внутривенно по 1000 мг двукратно с интервалом 14 дней. Эффективность лечения оценивали по критериям EULAR. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=43) – с удовлетворительным/хорошим эффектом РТМ к 24-й неделе наблюдения, группа 2 (n=14) – с отсутствием эффекта через 24 нед наблюдения. Контрольную группу составили 100 условно здоровых лиц без ССЗ и ревматических заболеваний. До лечения РТМ у 27 (63%) больных РА 1-й группы обнаружено снижение всех исследуемых показателей ВРС (<5-го процентиля в контрольной группе). На фоне терапии РТМ выявлено улучшение показателей ВРС (от 22 до 56%; p<0,0005), что привело к ее нормализации у подавляющего большинства больных РА 1-й группы: у 7 (17%) сохранились низкие показатели ВРС, у 36 (83%) ВРС была в норме. Улучшение параметров ВРС ассоциировалось со значительным снижением индекса активности DAS 28, концентрации СРБ и СОЭ. Напротив, ухудшение параметров ВРС отмечено у больных РА без эффекта терапии РТМ.

Таким образом, применение РТМ оказывает благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему: при условии эффективного снижения активности РА отмечаются снижение индекса атерогенности, улучшение функции эндотелия, показателей ВРС и замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий.

Статины и ритуксимаб

В связи с разнонаправленным действием РТМ на систему транспорта ХС крови у больных РА обсуждаются вопросы коррекции нарушений липидного профиля статинами.

В настоящее время терапия статинами рассматривается в качестве долговременной стратегии первичной и вторичной профилактики ССЗ. Для больных РА наличие плейотропных эффектов статинов имеет особое значение, так как благодаря этим свойствам они могут не только снижать риск ССО, но и положительно влиять на течение РА, уменьшая активность и степень прогрессирования заболевания [60].

В то же время имеются противоречивые данные о применении статинов в сочетании с РТМ. Результаты датского регистра по мониторингу РА (DREAM) свидетельствуют о снижении эффекта РТМ при одновременном его использовании со статинами [61]. Уменьшение количества В-клеток достигается за счет их апоптоза, вызванного чрезмерной перекрестной связью молекул CD20 с РТМ. Этот процесс зависит от целостности насыщенных ХС липидных микродоменов («липидных масс»), составляющих клеточную мембрану. M. Winiarska и соавт. [62] *in vitro* показали, что статины посредством снижения уровня ХС сыворотки вызывают структурные изменения CD20-молекул, что приводит к снижению способности связывания анти-CD20-моноклональных антител. В проспективное когортное исследование были включены пациенты с РА из регистра DREAM, которым была начата терапия РТМ. В группу сочетанной терапии статинами и РТМ вошли 23 пациента. Эффективность препаратов оценивали через

6 мес по изменению активности болезни, используя шкалу DAS 28, а также по времени сохранения эффекта после первого курса с поправкой на ухудшение. Эффективный период определялся временем, прошедшим от начала терапии РТМ до момента, когда возникла необходимость в повторном его применении или назначении другого БПВП в связи с увеличением активности заболевания или ее недостаточным снижением («случай декомпенсации»). Через 6 мес значение DAS 28 было выше в группе больных РА, получающих сочетанную терапию статинами и РТМ (n=23), по сравнению с пациентами, не принимающими статины, – группа контроля (n=64), с поправкой на пол, исходный DAS 28 и РФ-позитивность. Период эффективности у пациентов, принимающих статины, был меньше (7 мес против 9 мес), «случаи декомпенсации» отмечались в 2 раза чаще (ОР=2,3) по сравнению с группой контроля. Результаты данной работы указывают на необходимость ограничения одновременного назначения статинов и РТМ у больных РА. В то же время необходимо отметить некоторые недостатки данного исследования: сравниваемые группы немногочисленны, количество В-клеток не подсчитывалось, воздействие различных уровней ХС и доз статинов на степень уменьшения их количества не анализировалось.

Противоположные данные получены при лечении пациентов с лимфомами [63]. Одновременное применение РТМ и статинов в течение 47 мес не оказывало отрицательного эффекта на исходы болезни.

Влияние статинов на эффективность РТМ является клинической проблемой, и для подтверждения ее прогностической значимости необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, пациенты с РА имеют высокий риск развития ССО, увеличение которого в основном связано с едиными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе данного заболевания и атеросклероза. Современная противовоспалительная терапия, хотя и позволяет во многих случаях контролировать развитие иммунопатологических процессов, все же недостаточно подавляет системный воспалительный процесс, увеличивающий риск ускоренного атеросклеротического поражения сосудов. Анти-В-клеточная терапия, направленная на патогенетические механизмы аутоиммунной патологии, является чрезвычайно эффективным, относительно безопасным препаратом для лечения РА и может рассматриваться как новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета. В то же время вопросы, связанные с влиянием на сердечно-сосудистую систему, изучены недостаточно.

Ранее получены данные, указывающие на проатерогенный эффект деплеции В-клеток. Результаты последних экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии анти-CD20-терапии на сердечно-сосудистую систему. Можно полагать, что в будущем применение патогенетической терапии, прежде всего деплеции В-клеток, позволит максимально индивидуализировать и существенно повысить эффективность лечения пациентов, страдающих РА, что в свою очередь будет способствовать снижению риска развития ССЗ. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить значение В-клеток и их подавления в развитии и профилактике ССО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». Ann Rheum Dis 2010;69(2):325–31.
3. Meune C., Touze E., Trinqurte L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analisis of cohort studies. Rheumatology 2009;48(10):1309–13.
4. Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2009;68:1395–400.
5. Nielen M.M., van Sijl A.M., Peters M.J. L. et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract]. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):2211.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
7. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. Am J Cardiol 2003;91(Suppl.):3A–6A.
8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
9. Sattar N., McInnes I.B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. Curr Opin Rheumatol 2005;17:286–92.
10. 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.
11. Yanaba K., Bouaziz J.D., Matsushita T. et al. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. Immunol Rev 2008;223:284–99.
12. Binder C.J., Silverman G.J. Natural antibodies and the autoimmunity of atherosclerosis. Springer Semin Immunopathol 2005;26(4):385–404.
13. Bouaziz J.D., Yanaba K., Tedder T.F. Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation. Immunol Rev 2008;224:201–14.
14. Dansky H.M., Charlton S.A., Harper M.M. et al. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:4642–6.
15. Daugherty A., Pure E., Delfel-Butteiger D. et al. The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. J Clin Invest 1997;100:1575–80.
16. Zhou X.A., Nicoletti R.E., Hansson G.K. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. Circulation 2000;102:2919–22.
17. Shaw P.X., Hörkkö S., Chang M.K. et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. J Clin Invest 2000;105:1731–40.
18. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. J Clin Invest 2002;109:745–53.
19. Hanson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1876–90.
20. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U. et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002;91:281–91.
21. Van der Wal A.C., Das P.K., Bentz van de Berg D. et al. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. Lab Invest 1989;61(2):166–70.
22. Yla-Herttuala S., Palinski W., Butler S.W. et al. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. Arterioscler Thromb 1994;14(1):32–40.
23. Houtkamp M.A., de Boer O.J., van der Loos C.M. et al. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses. J Pathol 2001;193(2):263–9.
24. Watanabe M., Sangawa A., Sasaki Y. et al. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery. J Atheroscler Thromb 2007;14(6):325–31.
25. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. et al. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. Cardiovasc Pathol 2004;13(4):233–6.
26. Major A.S., Fazio S., Linton M.F. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1892–8.
27. Binder C.J., Hartvigsen K., Chang M.K. et al. IL-5 links adaptive and natural immunity speciic for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. J Clin Invest 2004;114:427–37.
28. Miller A.M., Xu D., Asquith D.L. et al. IL-33 reduces

АССОЦИАЦИЯ ОБЩЕРОССИЙСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

the development of atherosclerosis. J Exp Med 2008;205:339–46.
29. Matsuura E., Hughes G.R., Khamashta M.A. Oxidation of LDL and its clinical implication. Autoimmun Rev 2008;7(7):558–66.
30. Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992;339 (8798):883–7.
31. Shoenfeld Y., Wu R., Dearing L.D. et al. Are anti-oxidized low density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? Circulation 2004;110(17):2552–8.
32. Palinski W., Tangirala R.K., Miller E. et al. Increased autoantibody titers against epitopes of oxidized LDL in LDL receptor deficient mice with increased atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(10):1569–76.
33. Binder C.J., Horkko S., Dewan A. et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. Nat Med 2003;9(6):736–43.
34. Faria-Neto J.R., Chyu K.Y., Li X. et al. Passive immunization with monoclonal IgM antibodies against phosphorylcholine reduces accelerated vein graft atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Atherosclerosis 2006;189(1):83–90.
35. Karvonen J., Paivansalo M., Kesaniemi Y.A. et al. Immunoglobulin M type of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein has an inverse relation to carotid artery atherosclerosis. Circulation 2003;108(17):2107–12.
36. Tsimikas S., Brilakis E.S., Lennon R.J. et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events. J Lipid Res 2007;48(2):425–33.
37. Lewis M.J., Malik T.H., Ehrenstein M.R. et al. Hierarchical contributions of IgM and complement C1q in protection against murine atherosclerosis (abstract). FASEB J 2008;22:463.2.
38. Hulthe J., Bokemark L., Fagerberg B. Antibodies to oxidized LDL in relation to intima-media thickness in carotid and femoral arteries in 58-year-old subjectively clinically healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(1):101–7.
39. Tedder T.F., Baras A., Xiu Y. Fc-gamma receptor-dependent effector mechanisms regulate CD19 and CD20 antibody immunotherapy's for B lymphocyte malignancies and autoimmunity. Springer Semin Immunopathol 2006;28(4):351–64.
40. Kyaw T., Tay C., Khan A. et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. J Immunol 2010;185(7):4410–9.
41. Uchida H.A., Kristo F., Rateri D.L. et al. Total lymphocyte deficiency attenuates AngII-induced atherosclerosis in males but not abdominal aortic aneurysms in apoE deficient mice. Atherosclerosis 2010;211(2):399–403.
42. Ait-Oufella H., Herbin O., Bouaziz J.D. et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. J Exp Med 2010;8:1579–87.
43. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении ревматических заболеваний (международный и российский опыт). Науч-практич ревматол 2009;1 (Прил.).
44. Covelli M., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis. Reumatismo 2010;62(2):101–6.
45. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazques-Rodrigez T.R. et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor-alfa blocker therapy. Arthr Rheum 2008;59:1821–4.
46. Kerekes G., Soltesz P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009;28:705–10.
47. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Линева О.Г. и др. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2010;4:26–31.
48. Волков А.В., Линева О.Г., Кузикянц К.Х. и др. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2010;6:23–31.
49. Novikova D., Popkova T., Lineva O. et al. Effect of rituximab treatment on heart rate variability and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):537.
50. Choi E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis 2009;68:460–9.
51. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthr Rheum 2001;44:2737–45.
52. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:435–42.
53. Kerekes G., Soltesz P., Der H. et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2009;1173:814–21.
54. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2007;5:4–10.

55. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arteriol Thromb Vasc Biol 2001;21:481–8.
56. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54(8): 2541–9.
57. Ananth L., Prete P.E., Kashyap M.L. Apolipoproteins A-I and B and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Metabolism 1993;42(7):803–6.
58. Raterman H.G., Levels H.N.M., Voskuyl A.E. et al. Rituximab alters the HDL particle from a pro-inflammatory property in good responding rheumatoid arthritis patients [abstract]. Arthr Rheum 2010;62(Suppl. 10):332.
59. Novikova D.S., Popkova T.V., Lineva O.G. et al. Improvement of heart rate variability but not QT-interval parameters in patients with rheumatoid arthritis on the rituximab treatment. Ann Rheum Dis 2011; in press.
60. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. Науч-практич ревматол 2010;6:61–72.
61. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry.
62. Winiarska M., Bil J., Wilczek E. et al. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. PloS Med, 2008;5:e64.
63. Nowakowski G.S., Maurer M.J., Habermann T.M. et al. Statin use and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2009;28:412–7.

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

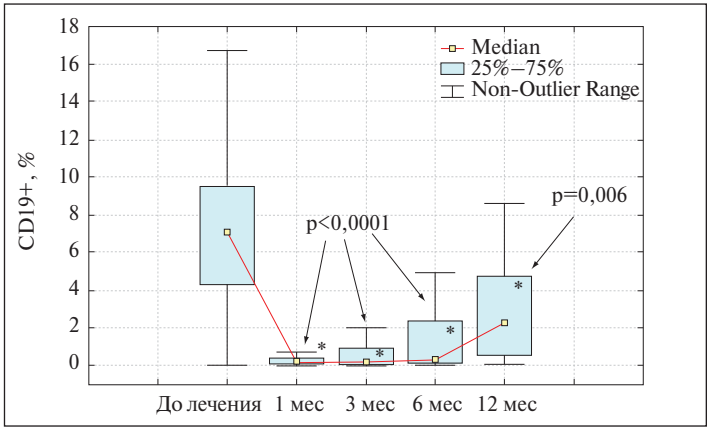

Рис. 1.1. *Динамика количества CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 14)*

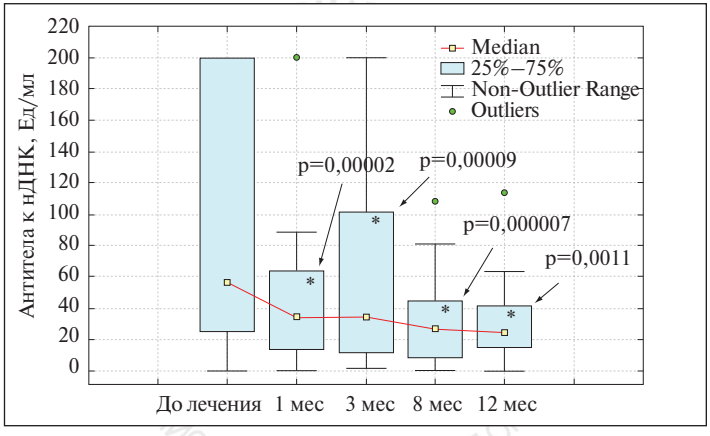

Рис. 1.2. *Динамика антител к нДНК у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 22)*

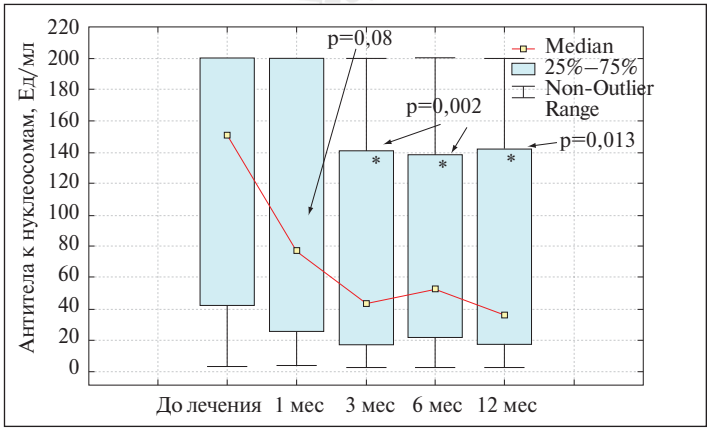

Рис. 1.3. *Динамика антител к нуклеосомам у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 22). Пунктиром здесь и на рис. 1.4 обозначена ВГН; *– p<0,05 (здесь и на рис. 1.4–1.8)*

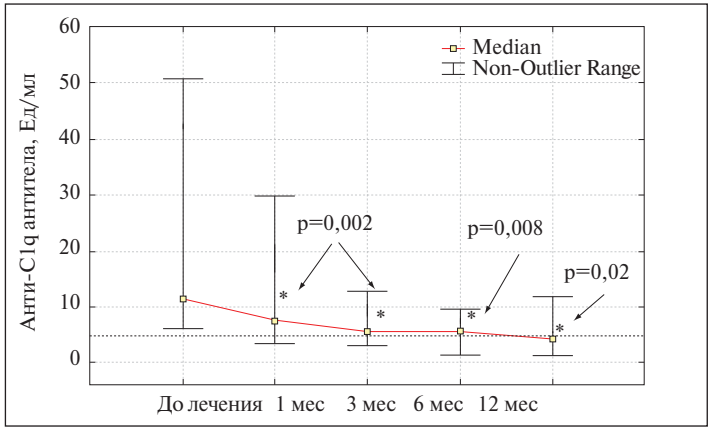

Рис. 1.4. *Динамика антител к C1q у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 22)*

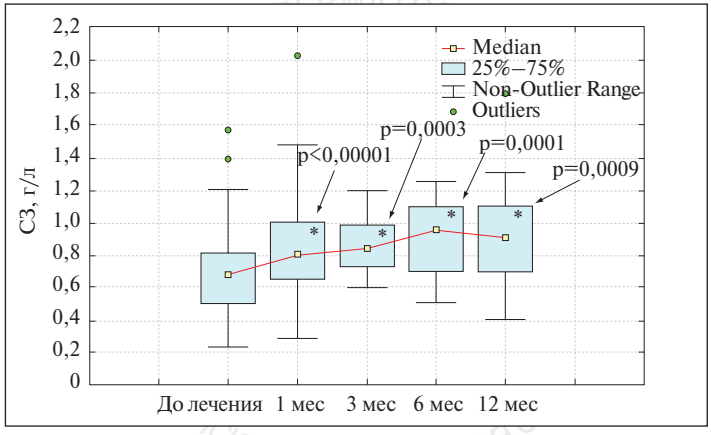

Рис. 1.5. *Динамика уровня C3 у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 22)*

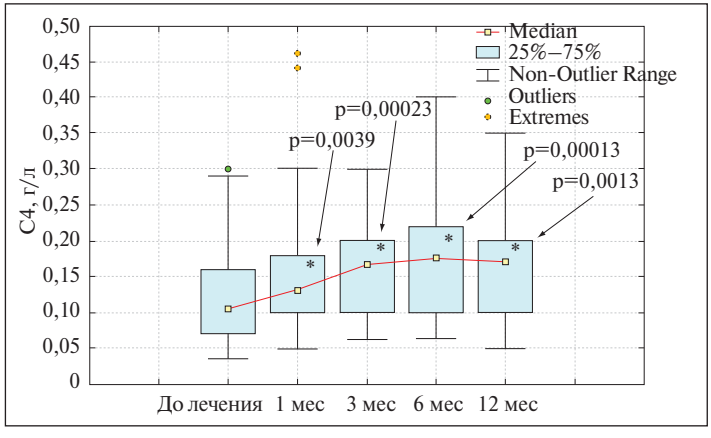

Рис. 1.6. *Динамика уровня C4 у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 22)*

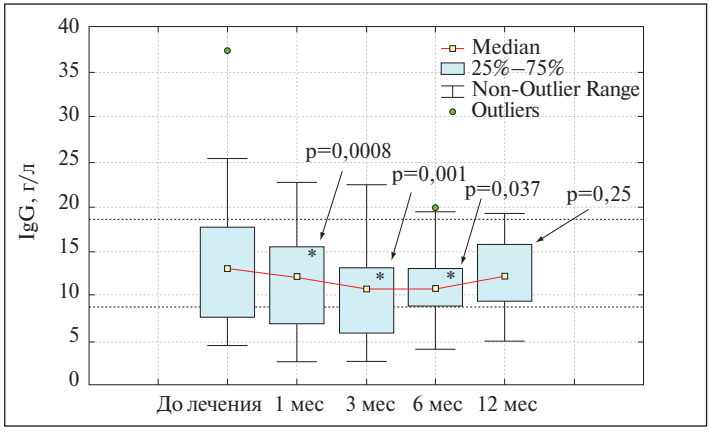

Рис. 1.7. *Уровень IgG у больных СКВ на фоне терапии РТМ. Здесь и на рис. 1.8 пунктиром показаны референсные значения (к с. 23)*

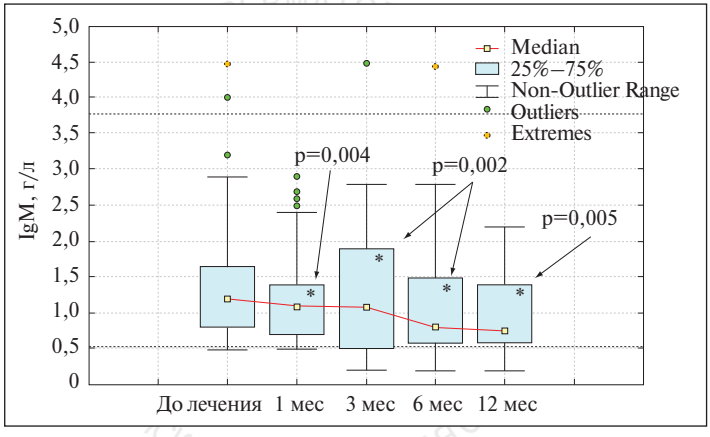

Рис. 1.8. *Динамика уровня IgM у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 23)*

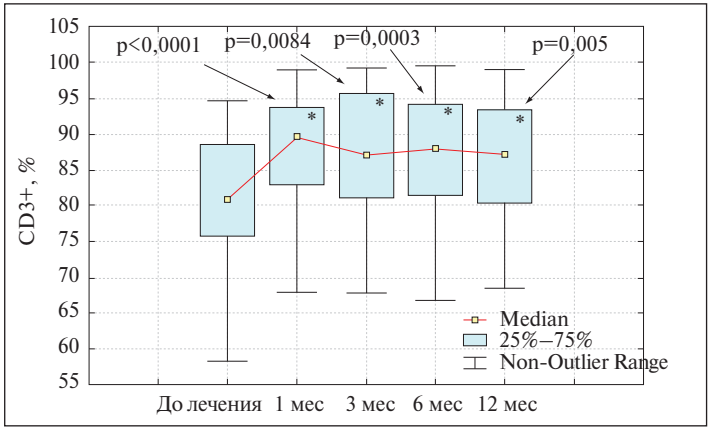

Рис. 1.9. *Динамика уровня CD3+ Т-лимфоцитов у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 25)*

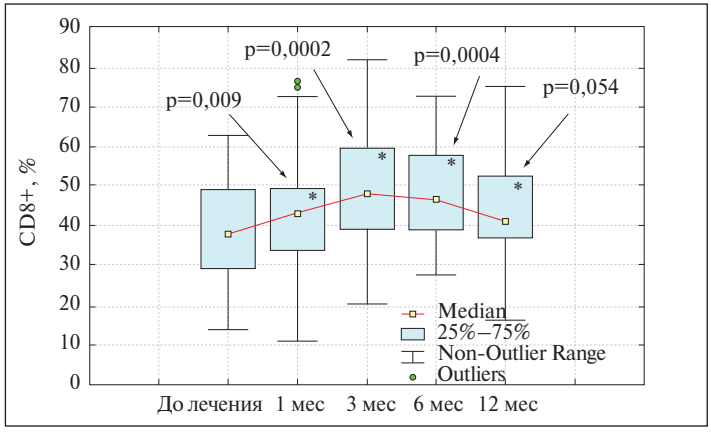

Рис. 1.10. *Динамика уровня CD8+ Т-лимфоцитов у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 25)*

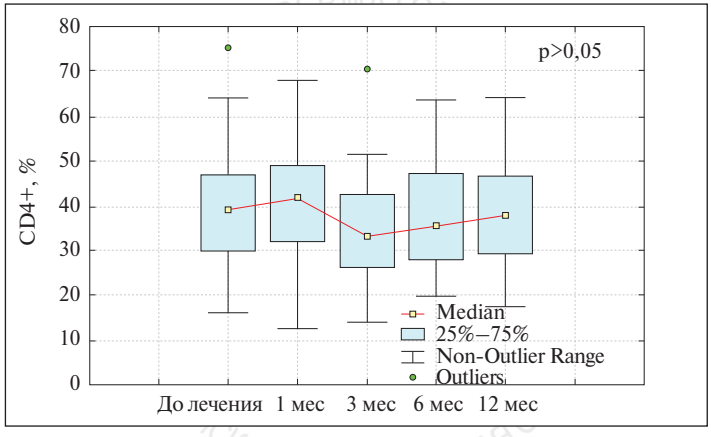

Рис. 1.11. *Динамика уровня CD4+ Т-лимфоцитов у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 25)*

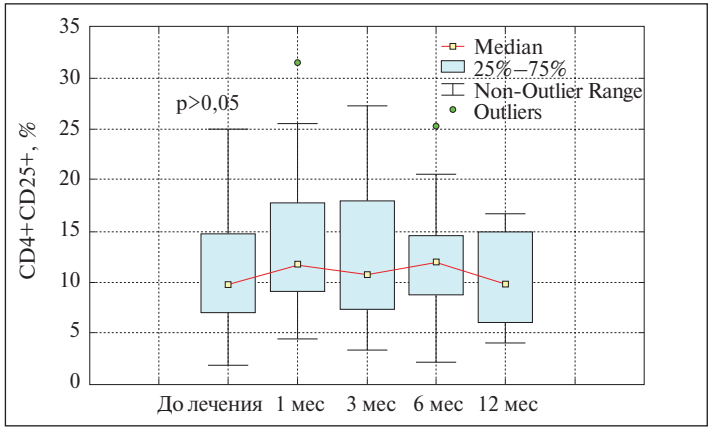

Рис. 1.12 . *Динамика количества CD4+CD25+ лимфоцитов у больных СКВ на фоне терапии РТМ (к с. 25)*

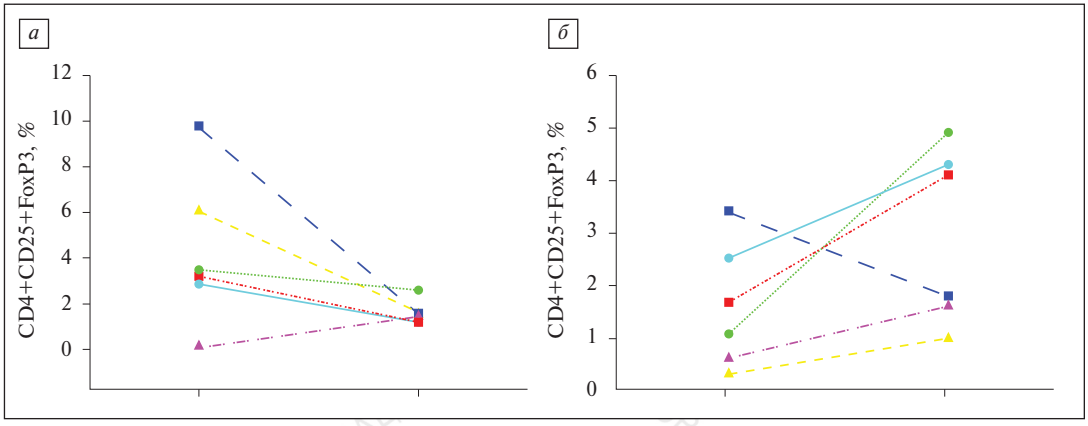

Рис. 1.13. *Различия в уровне CD4+CD25+FoxP3 через 1 мес после проведения лечения РТМ в соответствии с клиническим ответом на терапию через 3 мес. SLEDAI 2K через 3 мес после терапии >3 (а) и <3 (б) (к с. 25)*

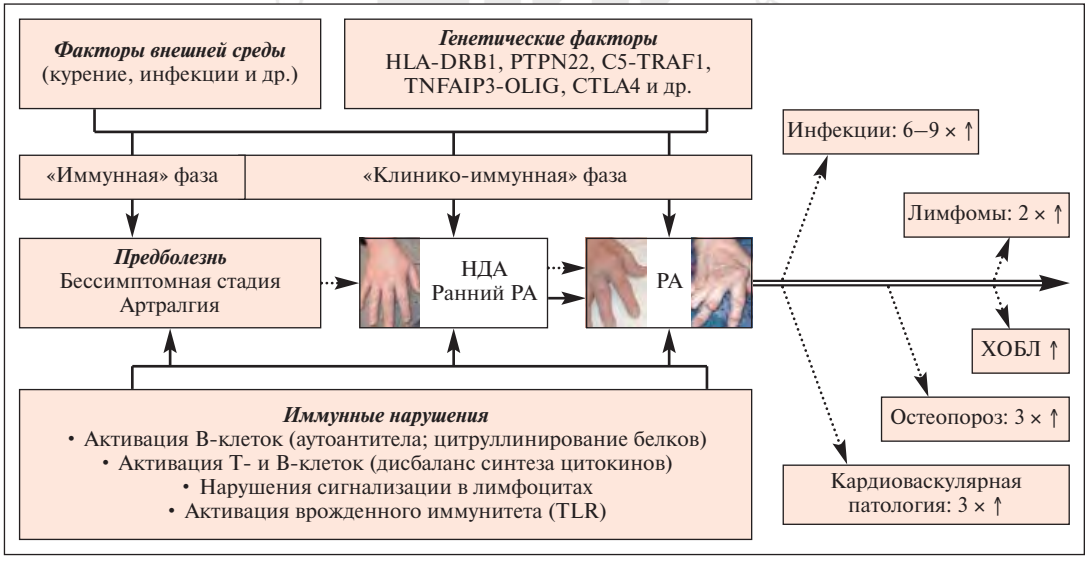

Рис. 3.1. *Прогрессирование РА (к с. 55)*

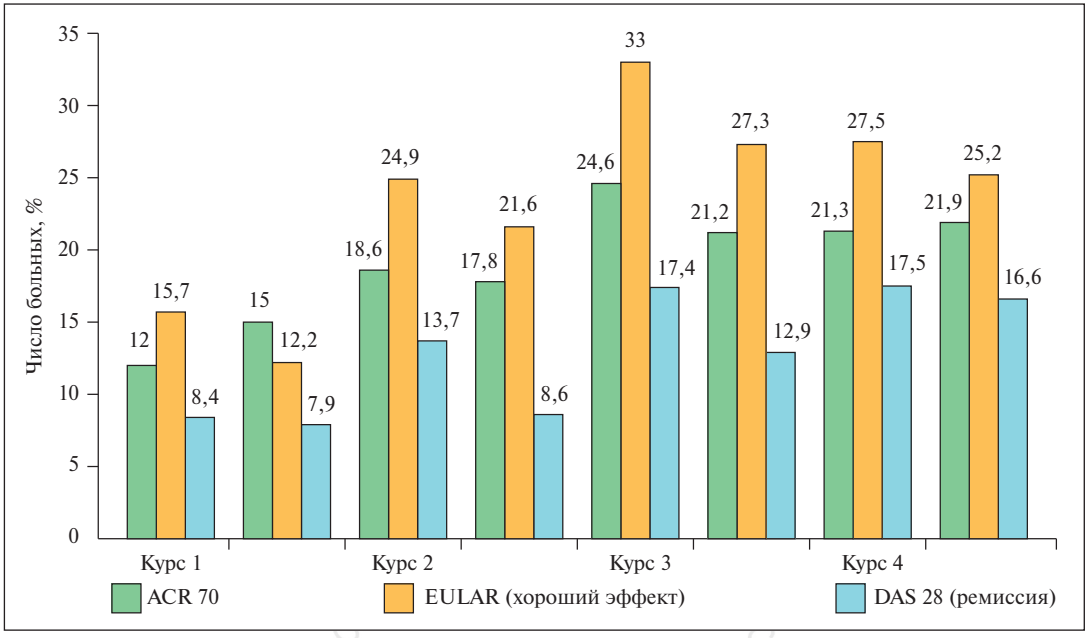

Рис. 3.2. *Эффективность нескольких курсов РТМ у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО α (к с. 65)*

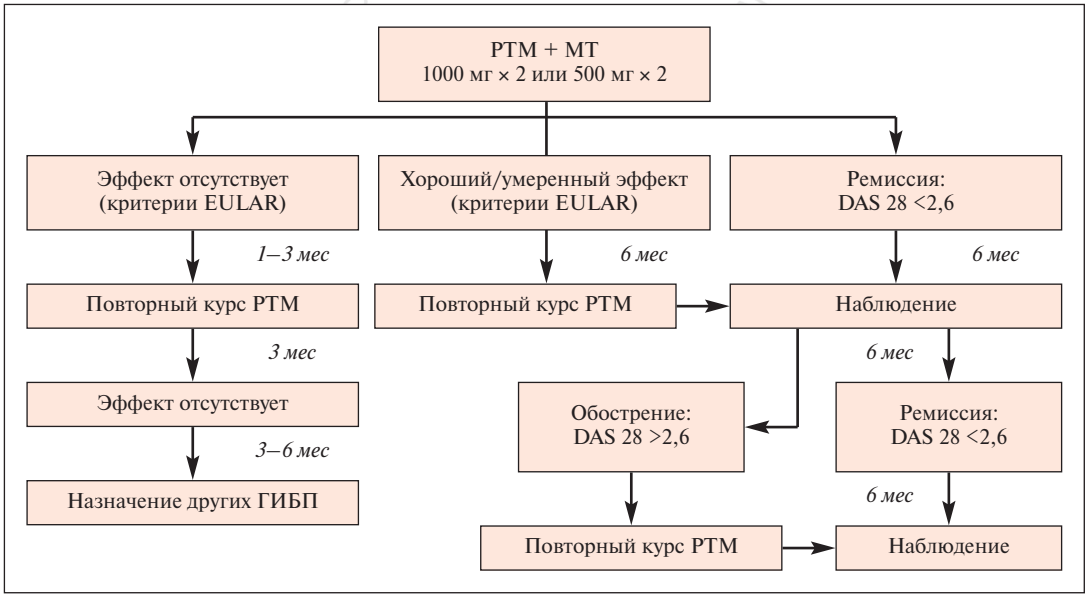

Рис. 3.3. *Тактика применения РТМ при РА (к с. 82)*

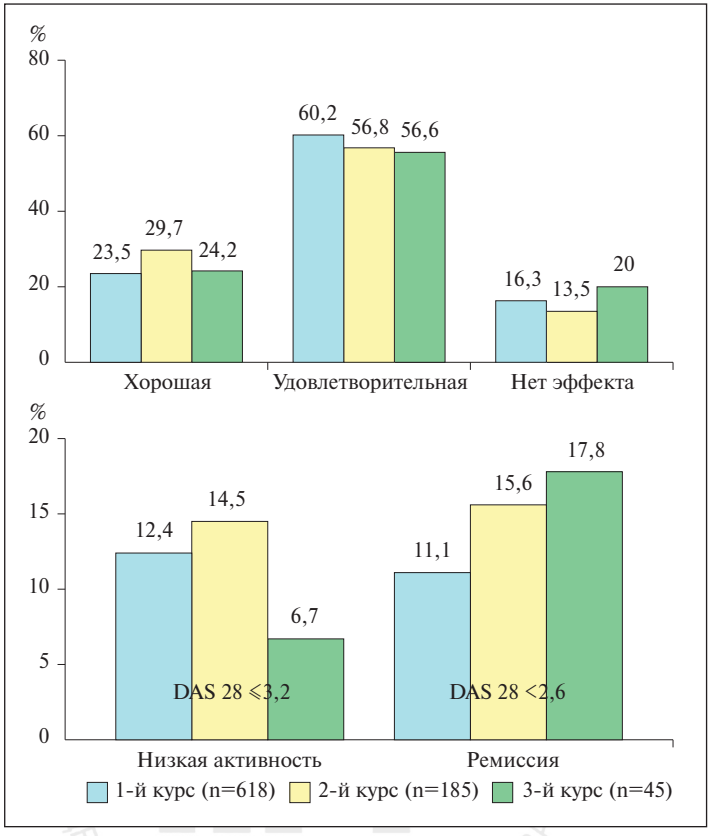

Рис. 4.1. *Оценка эффективности терапии РА по критериям EULAR на 24-й неделе 1, 2, 3-го курсов (к с. 95)*

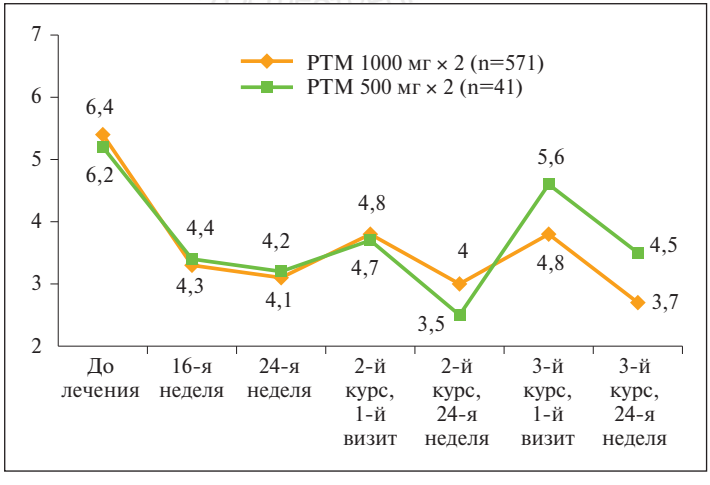

Рис. 4.2. *Динамика DAS 28 у больных, получавших различные дозы РТМ 500 мг дважды и 1000 мг дважды (к с. 96)*

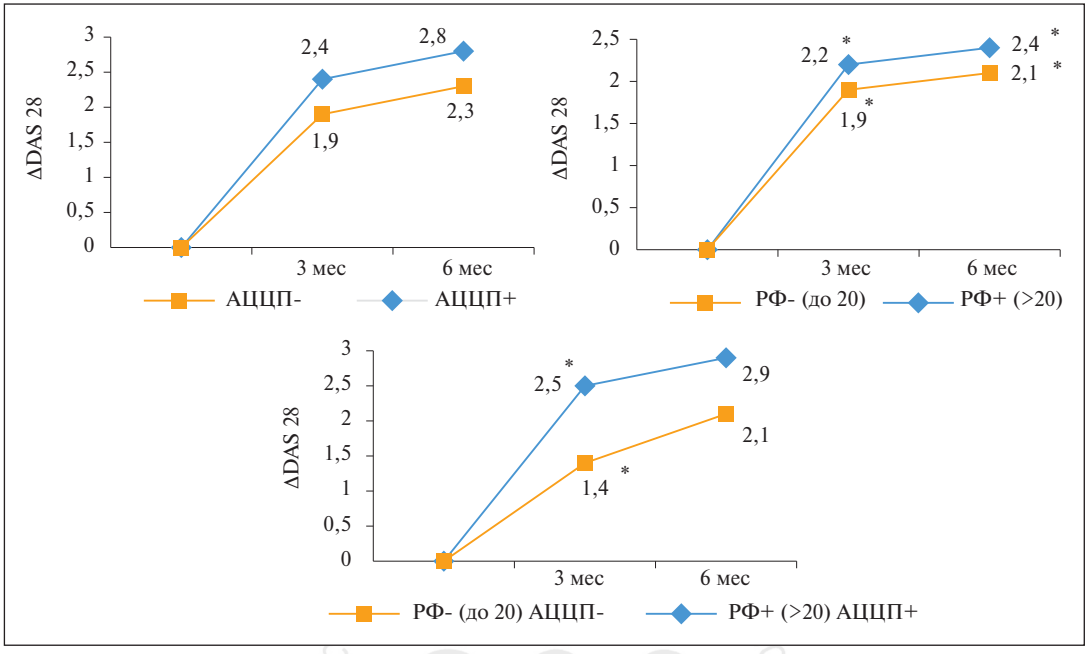

Рис. 4.3. *Серопозитивность и ответ на лечение РТМ. * – p<0,05 (к с. 96)*

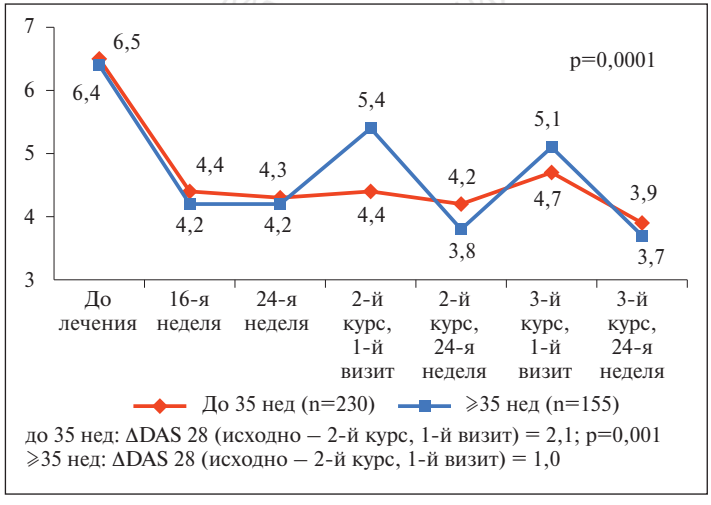

Рис. 4.4. *Динамика DAS 28 в зависимости от интервала между курсами (к с. 96)*

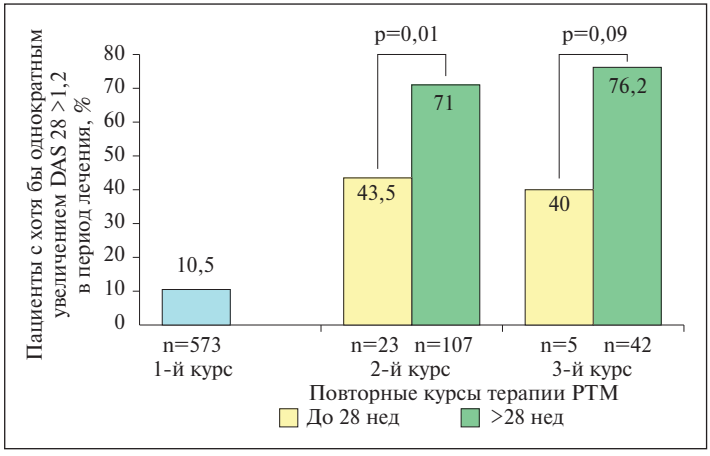

Рис. 4.5. *Частота обострения заболевания (увеличение DAS 28 >1,2) в зависимости от тактики лечения РТМ. Расчет частоты обострения заболевания для повторных курсов выполнялся с учетом обострений на время 1-го визита повторного курса (к с. 96)*

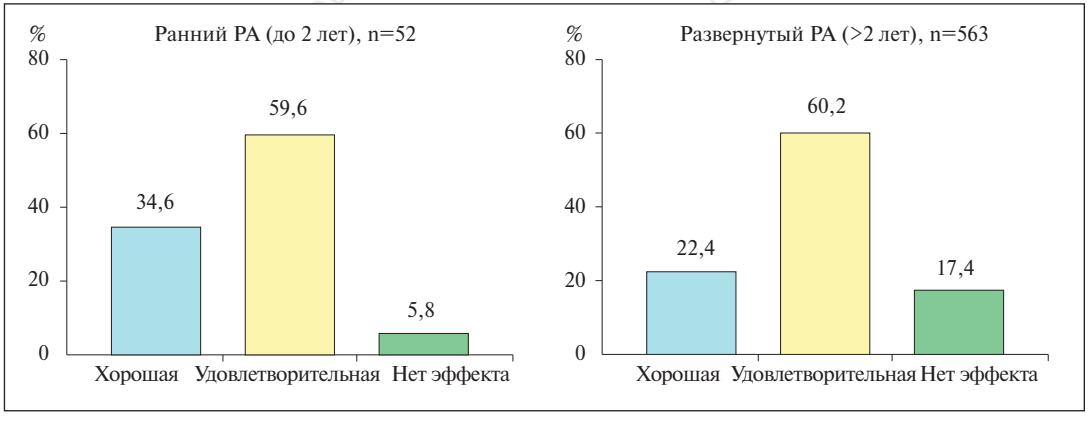

Рис. 4.6. *Оценка эффективности терапии РА по критериям EULAR через 24 нед (к с. 98)*

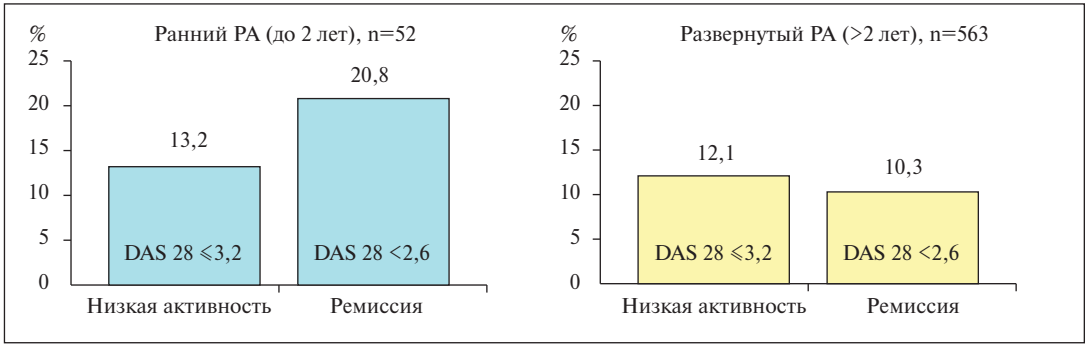

Рис. 4.7. *Оценка эффективности терапии РА по критериям EULAR через 24 нед (к с. 98)*

Рис. 7.1. *Эритема с эрозивными элементами у больной СКВ после пульс-терапии ЦФ 1800 мг и ПФ, синхронизированного с ЦФ. Антитела к Ro >200 Ед/мл, антитела к La 51,4 Ед/мл (к с. 135)*

Рис. 7.2. *Та же больная через 1 мес после курса терапии РТМ по 500 мг (4 инфузии) в сочетании с ЦФ по 600 мг (2 инфузии) (к с. 135)*

Рис. 7.3. *Генерализованное поражение кожи по типу подострой кожной волчанки: эритематозные высыпания, местами сливающиеся, на лице, волосистой части головы, на шее, груди, спине, верхних и нижних конечностях, с эрозированием и геморрагическими корками (к с. 135)*

Рис. 7.4. *Тот же больной через неделю после курса РТМ по 500 мг (2 инфузии), солумедрол по 250 мг (к с. 135)*

Рис. 7.5. *Анулярная полициклическая эритема у больной с поражением кожи по типу подострой красной волчанки. Антитела к Ro 121 Ед/мл (к с. 135)*

Рис. 7.6. *Та же больная через неделю после курса РТМ по 500 мг (4 инфузии), солумедрол по 500 мг перед каждой инфузией РТМ (к с. 135)*

Рис. 7.7. *Больной с язвенно-некротическим васкулитом с поражением кожи кистей (к с. 135)*

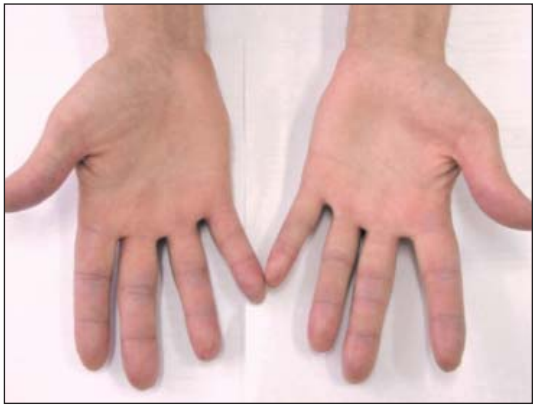

Рис. 7.8. *Тот же больной через неделю после курса терапии РТМ по 500 мг (4 инфузии) в сочетании с ЦФ по 600 мг (2 инфузии) (к с. 135)*

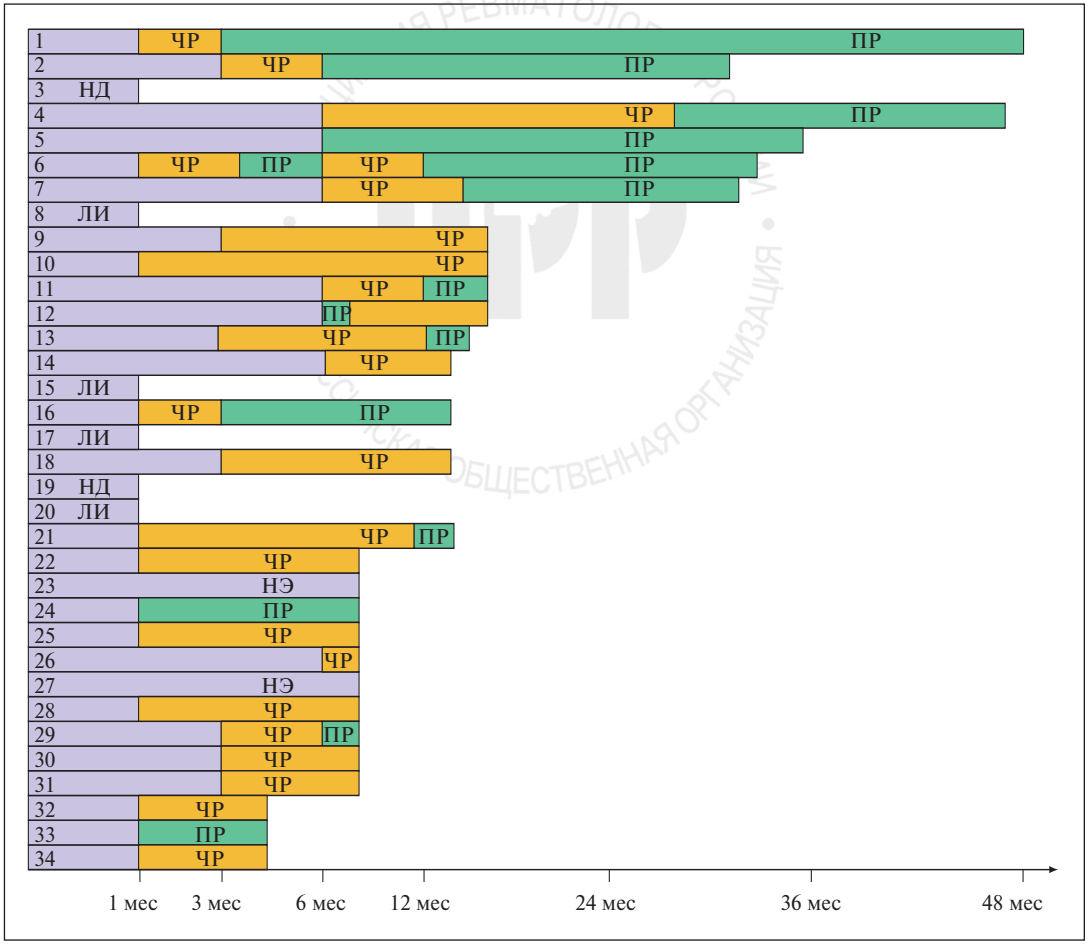

Рис. 7.9. *Результаты наблюдения 34 больных ВН, леченных РТМ. ЧР – частичная ремиссия, ПР – полная ремиссия, НД – нет данных, ЛИ – летальный исход, НЭ – неэффективно (к с. 141)*

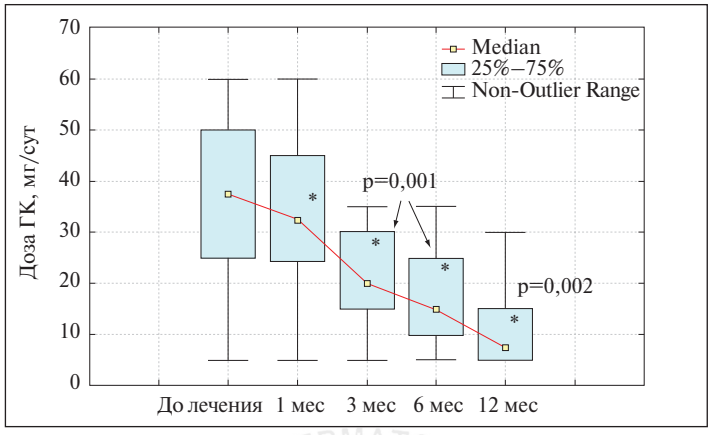

Рис. 7.10. *Динамика ежедневной дозы ГК в пересчете на преднизолон у больных ВН. *– p<0,05 (к с. 142)*

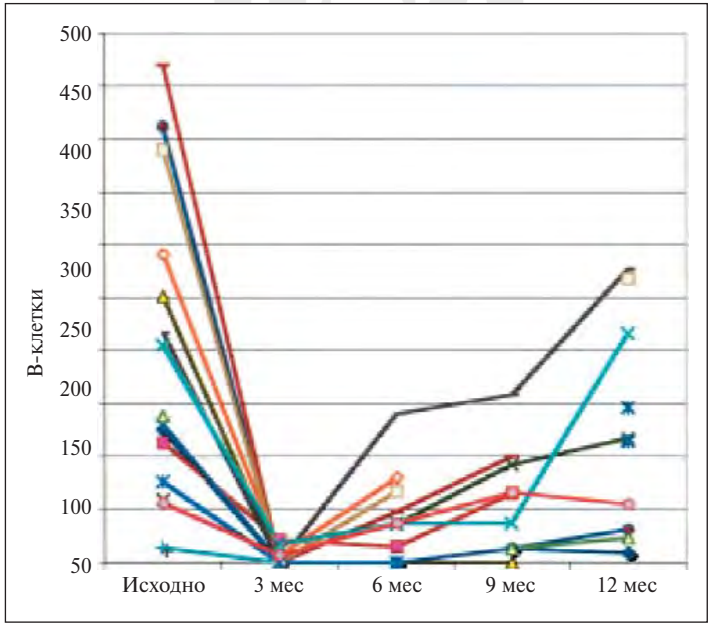

Рис. 9.1. *Количество циркулирующих CD20 В-клеток у 15 больных ССД в динамике в течение года после одного курса РТМ (к с. 168). Деплеция в первые 3 мес и постепенное восстановление через 6–12 мес (по: Lafayatis R. et al. Arthr Rheum 2009;60(2):578–83)*

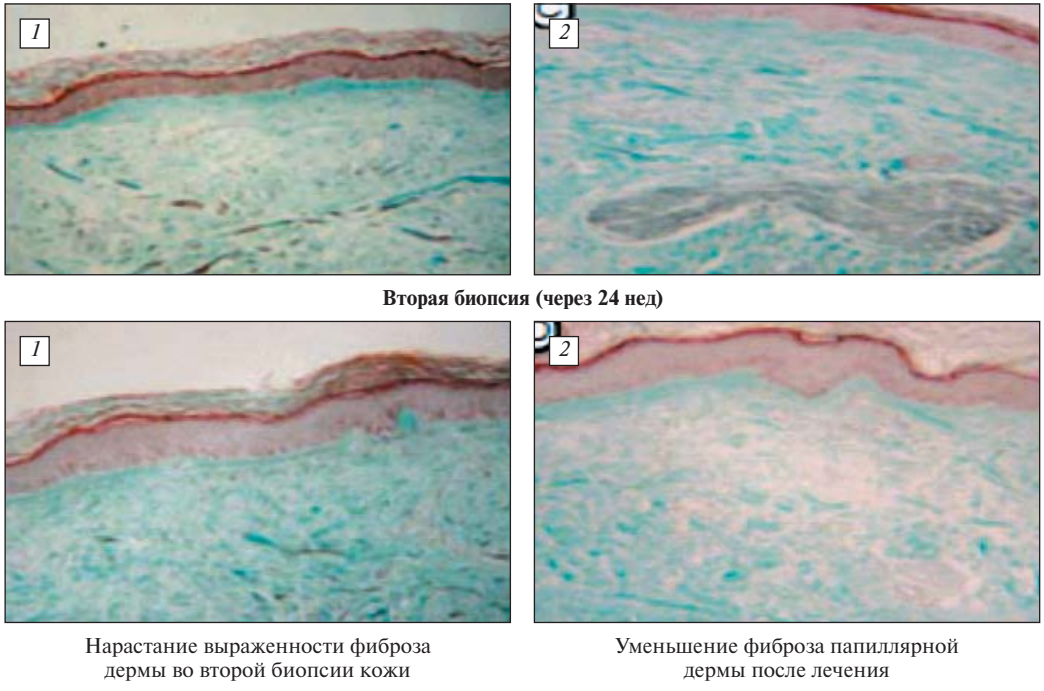

Рис. 9.2. *Гистологические изменения, индуцированные РТМ (к с. 170).*
1 – больной из контрольной группы; 2 – больной, леченный РТМ
(с разрешения авторов, Daoussis D. et al. Rheumatology (Oxford) 2010;49:271–80)

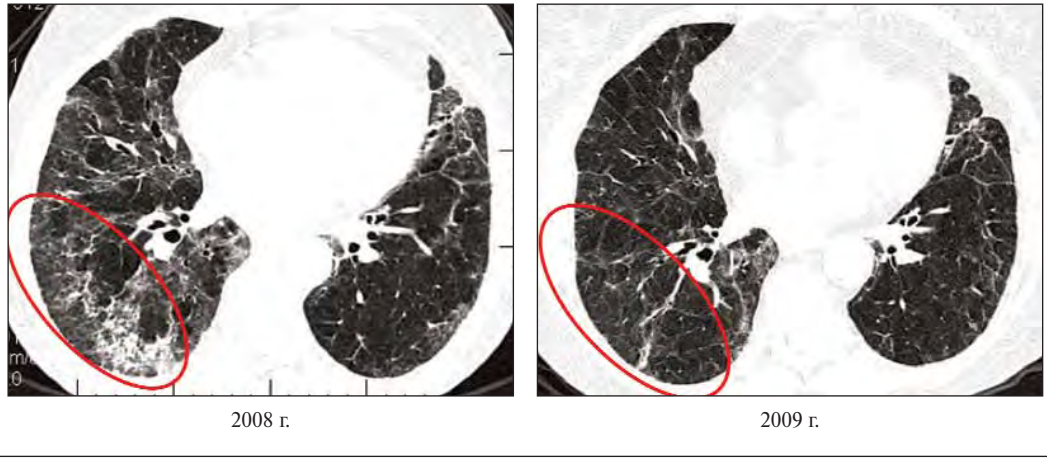

Рис. 9.3. *Компьютерная томография высокого разрешения больной П. в динамике (к с. 172).*
Значительное уменьшение выраженности интерстициальных изменений
в легких после одного курса РТМ (данные НИИР РАМН)

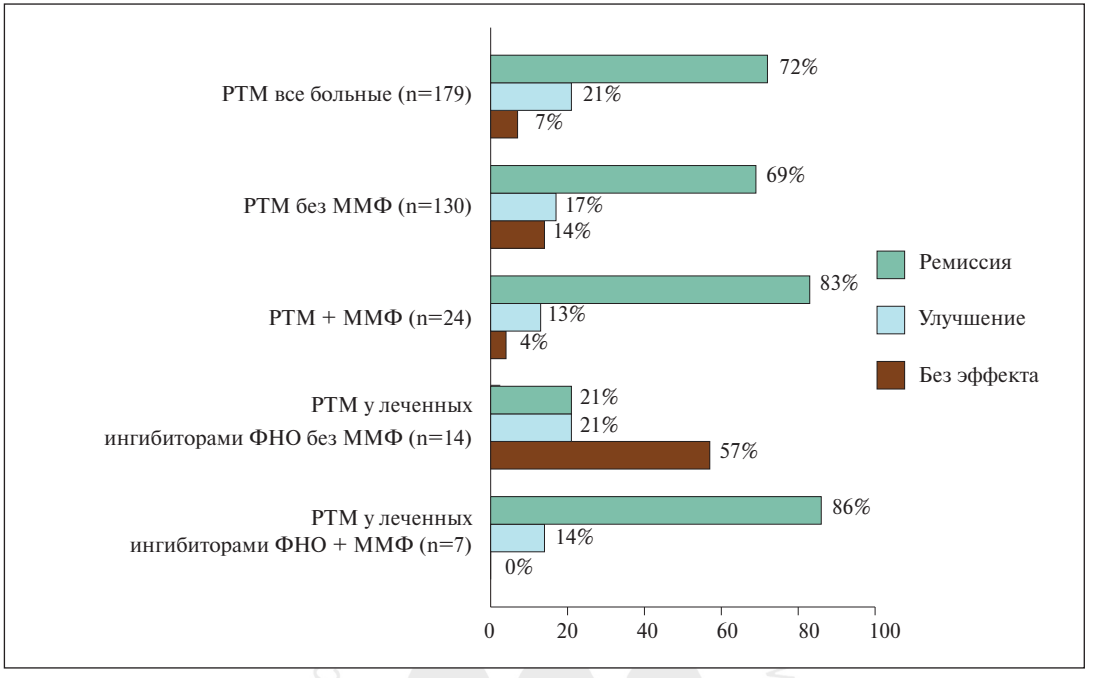

Рис. 11.1. *Результаты предварительных исследований РТМ при АНЦА-СВ в зависимости от сопутствующей терапии [112–137] (к с. 202)*

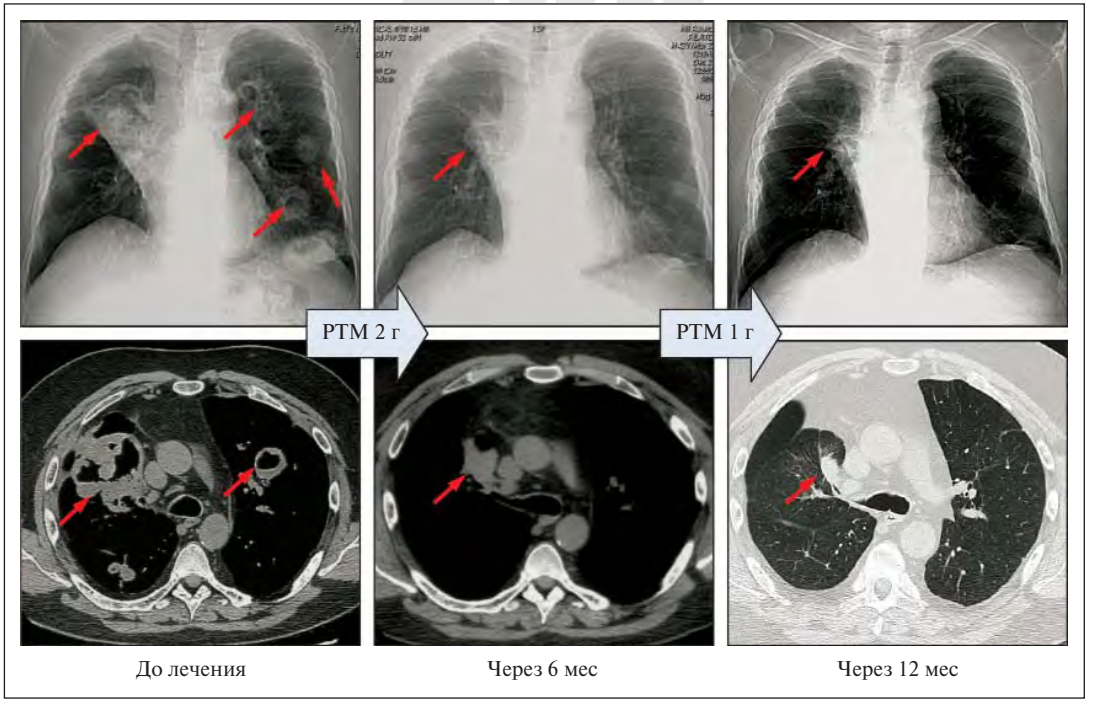

Рис. 11.2. *Уменьшение гранулематозной ткани и полостей распада в легких при рефрактерном ГВ после лечения РТМ (собственное наблюдение; к с. 205)*

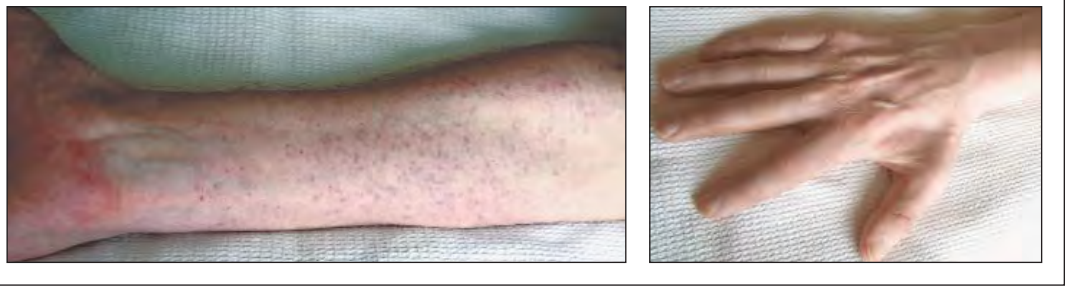

Рис. 11.3. *Геморрагические высыпания и амиотрофия вследствие сенсорно-моторной полинейропатии у больного с синдромом ЧС (собственное наблюдение; к с. 207)*

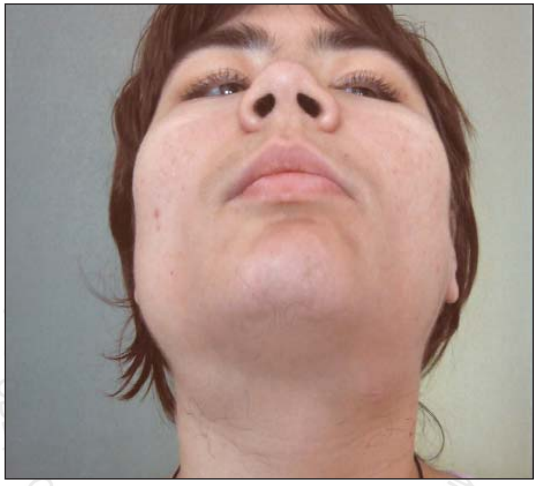

Рис. 14.1. *Увеличение слюнных и слезных желез с отеком верхних век у больной С. с болезнью Микулича (к с. 254)*

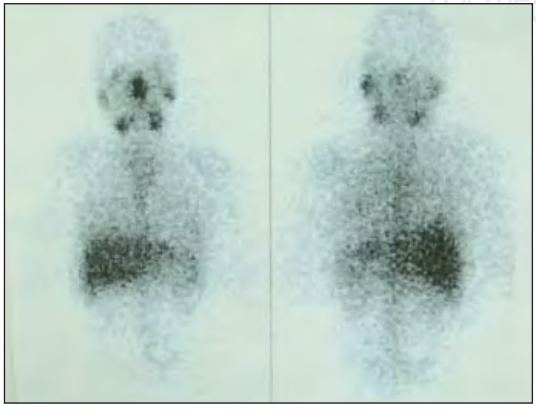

Рис. 14.2. *Радиоизотопное исследование всего тела, легких и средостения, мягких тканей с ^{67}Ga-цитратом. Сцинтиграфическая картина свидетельствует о наличии активной ткани в области околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез (к с. 254)*

Рис. 14.3. *Рентгеноконтрастная компьютерная томография головного мозга. Увеличение слезных желез с инфильтрацией прилегающей клетчатки (к с. 254)*

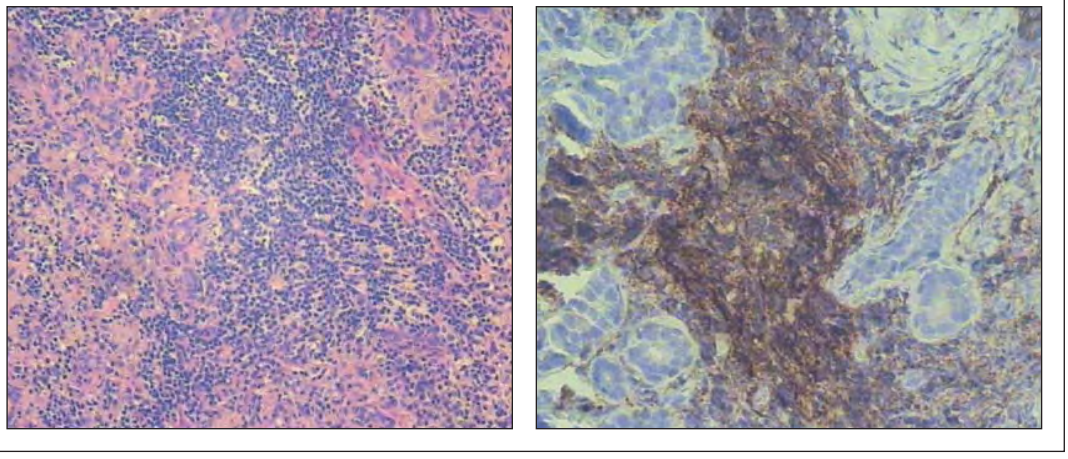

Рис. 14.4. *Морфологические изменения в биоптате околоушной железы больной С. с болезнью Микулича. а – лимфоидноклеточный инфильтрат в ткани слюнной железы. Ув. 100, окраска гематоксилином и эозином; б – лимфоидноклеточный инфильтрат в ткани слюнной железы. Иммуногистохимическое исследование демонстрирует экспрессию CD20 на В-лимфоцитах. Ув. 200 (к с. 254)*

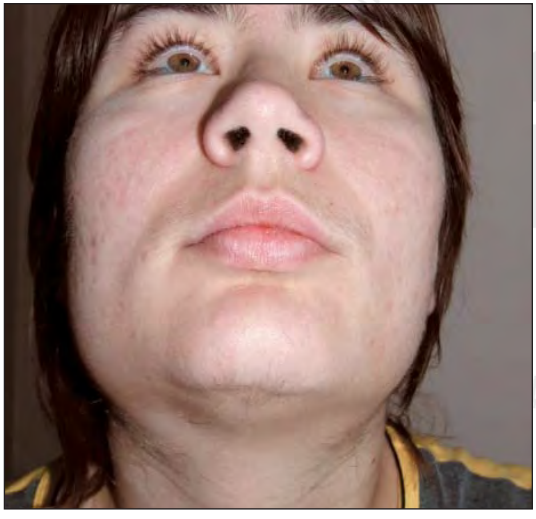

Рис. 14.5. *Нормализация размеров слюнных и слезных желез у больной С. с болезнью Микулича после терапии РТМ (к с. 255)*

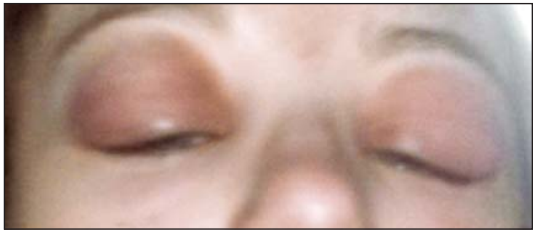

Рис. 14.6. *Внешний вид больной П. до начала лечения (к с. 255)*

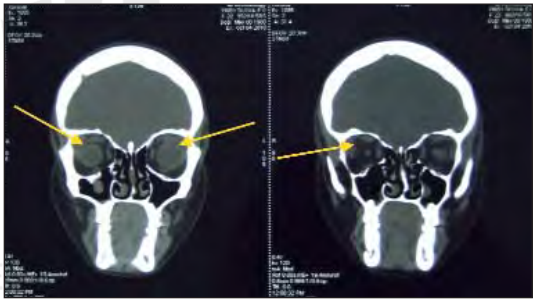

Рис. 14.7. *Компьютерная томография головы больной П. (к с. 255)*

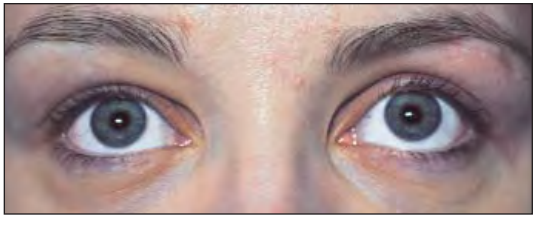

Рис. 14.8. *Больная П. через 2 мес после курса РТМ (к с. 256)*

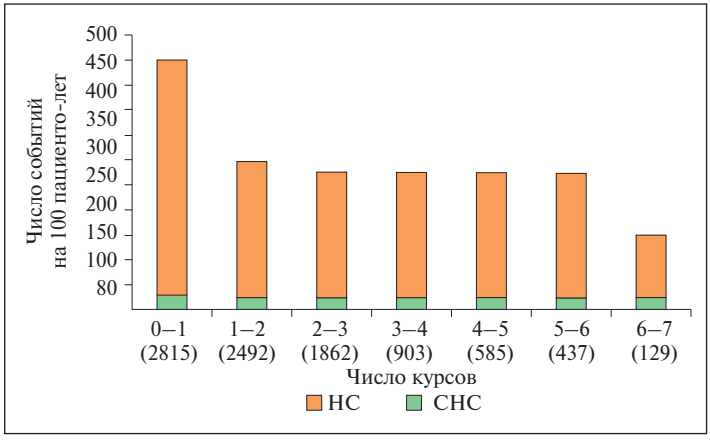

Рис. 15.1. *Показатель всех НС при лечении РТМ больных РА. Здесь и на рис. 15.3, 15.4 в скобках – число пациенто-лет (к с. 262)*

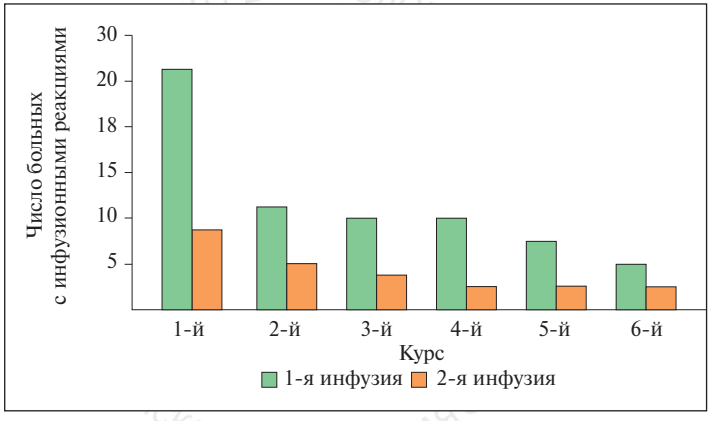

Рис. 15.2. *Инфузионные реакции в период применения РТМ. СИР в течение 1–6 курсов отмечались у 17 (0,5%) больных (к с. 262)*

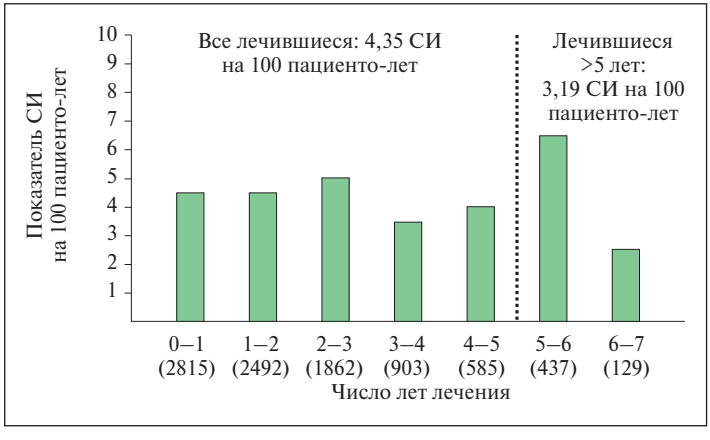

Рис. 15.3. *Показатель СИ: годичная динамика (к с. 263)*

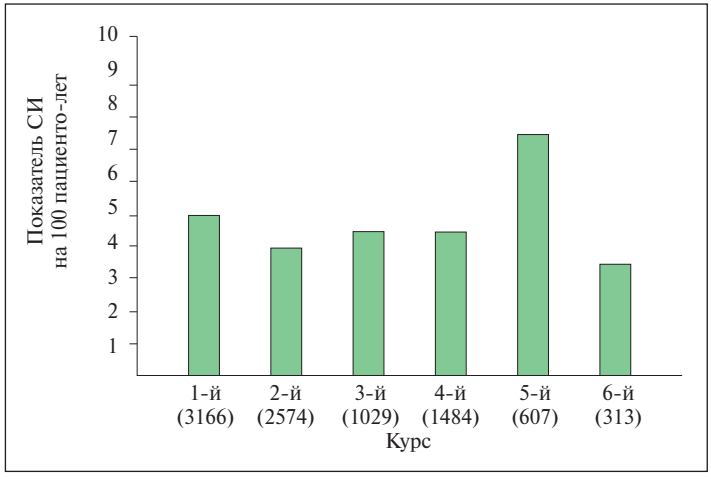

Рис. 15.4. *Частота СИ за более чем 9-летний период лечения РТМ (к с. 264)*

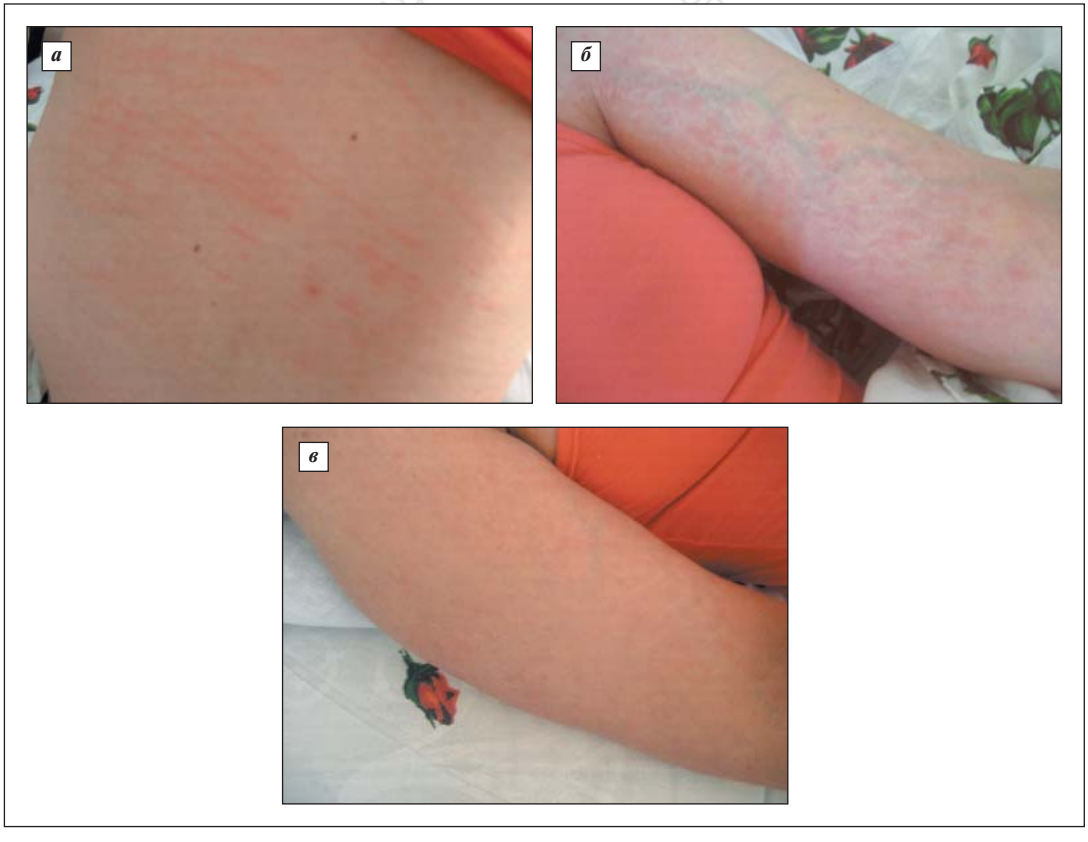

Рис 15.5. *Больная СКВ: кожные проявления отсроченной (11-й день после инфузии РТМ) инфузионной реакции (а–в; к с. 270)*

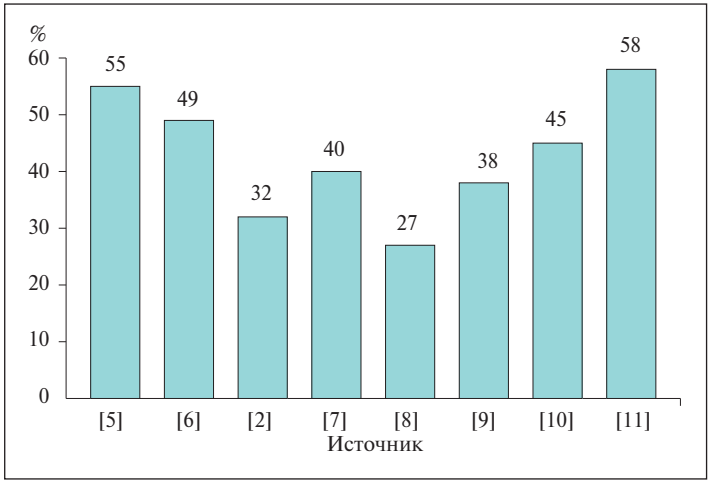

Рис. 17.1. *Частота КИ при СКВ (к с. 302)*

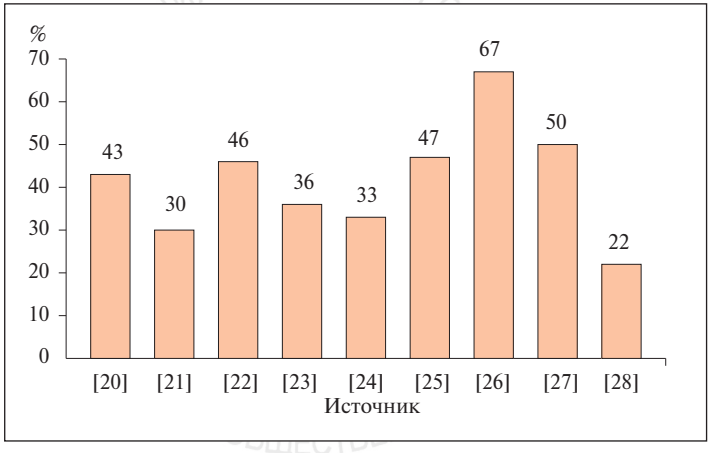

Рис. 17.2. *Частота пневмонии в структуре КИ при РЗ (к с. 303)*

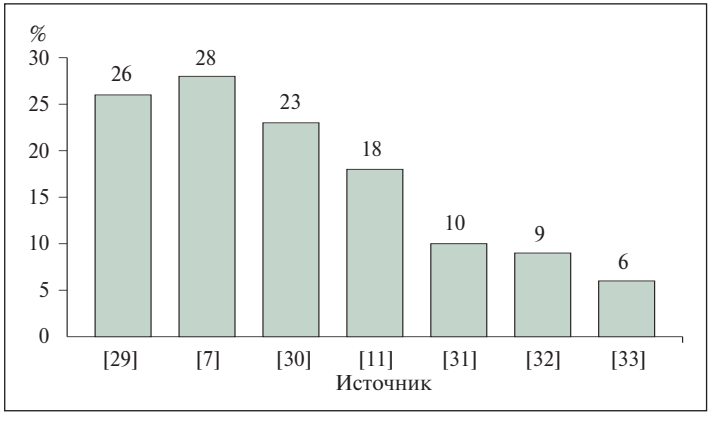

Рис. 17.3. *Частота пневмонии при СКВ (к с. 303)*

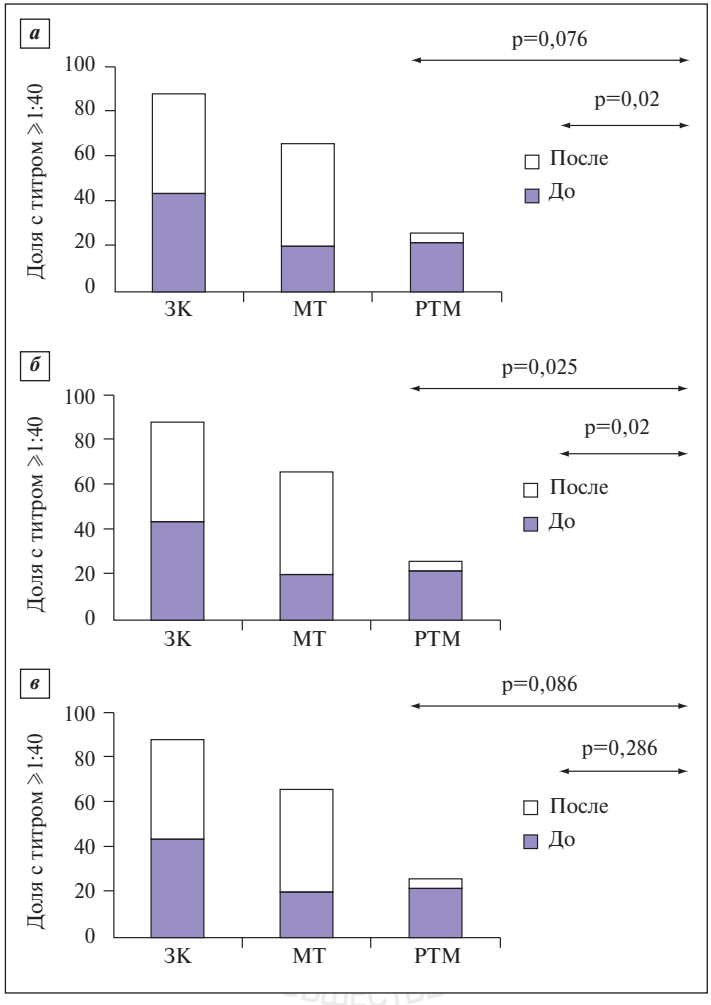

Рис. 17.4. *Показатели серопротекции в зависимости от штамма противогриппозной вакцины в сравниваемых группах [69]: а – A/H3N2; б – A/H1N1; в – B. ЗК – здоровый контроль, МТ – группа метотрексата, РТМ – группа ритуксимаба* *(к с. 308)*

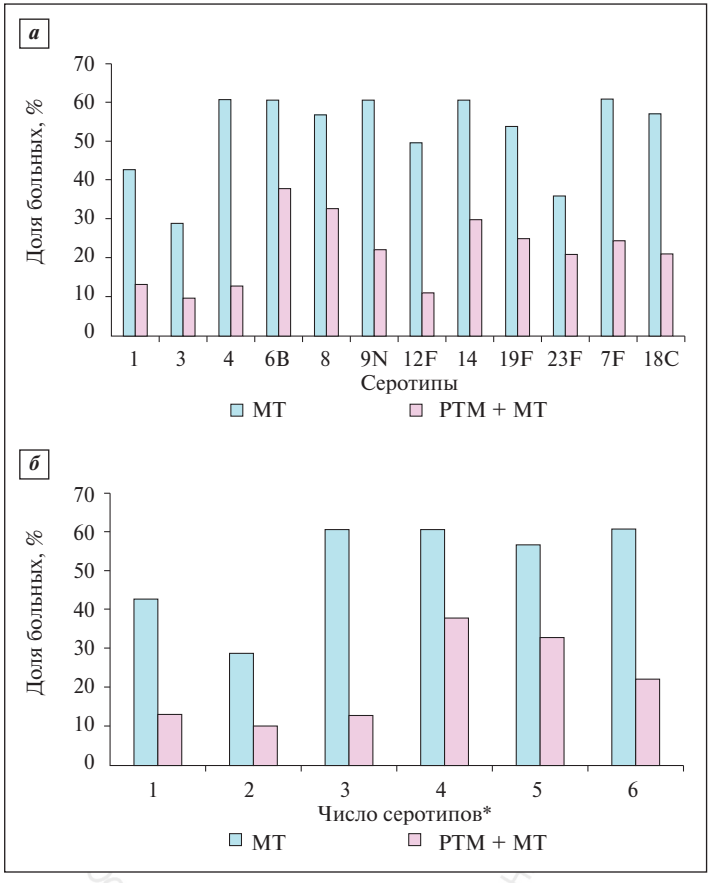

Рис. 17.5. *Поствакцинальный ответ больных РА через 4 нед после иммунизации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной к отдельным серотипам (а) и группе серотипов (б) [70]. * – указано минимальное число серотипов, на которое продемонстрирован поствакцинальный ответ* *(к с. 309)*

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб
Под ред. Е.Л. Насонова

Издательская группа ИМА-ПРЕСС

Подписано в печать 7.12.11
Формат 70x100/16
Печ. л. — 21,5
Усл.-печ. л. — 27,87
Бумага мелованная матовая 90 г
Тираж 2030 экз.
Заказ № 2869

Отпечатано в ОАО "Типография "Новости"
105 005, Москва, ул. Фр. Энгельса, д. 46

ООО ИМА-ПРЕСС
119 049 Москва, ул. Житная, д. 14, стр. 1
(495) 941 9961