

**О.Б. Яременко,**  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца МЗ Украины



Д.м.н., профессор,  
О.Б. Яременко

## В-клетки – новая терапевтическая мишень в лечении ревматоидного артрита и других аутоиммунных ревматических заболеваний

**Р**евматоидный артрит (РА) – системное воспалительное заболевание, при котором поражаются преимущественно периферические суставы. Вне-суставные проявления болезни (ревматоидные узелки, васкулит, склерит, перикардит и синдром Фелти) обычно ассоциируются с ревматоидным фактором (РФ) и более агрессивным течением суставного процесса. РА у 55-70% больных имеет неуклонно прогрессирующее течение, что приводит к быстрому разрушению суставов, утрате трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни [17, 26].

Этиология и во многом патогенез РА остаются не ясными. Открытие аутоантител и идентификация РФ более 50 лет тому назад [18, 28] позволили выдвинуть гипотезу о важной роли В-лимфоцитов в патофизиологии аутоиммунных ревматических заболеваний, включая РА, системную красную волчанку (СКВ), гранулематоз Вегенера. Мнение о существенной роли В-клеток в патофизиологии РА еще более укрепилось спустя 20 лет, когда были доказаны факты поликлональной активации этих клеток, а также присутствия РФ и иммунных комплексов в суставе [36]. Однако окончательно выяснить значение аутоантител при РА не удалось. После безуспешных попыток повлиять на течение системных ревматических заболеваний путем элиминации аутоантител с помощью плазмафереза или абсорбции ученые обратили свое внимание на Т-клетки, чему способствовало обнаружение Т-лимфоцитов в синовиальной ткани и установление связи между РА и носительством HLA-DR4. В итоге в течение последних двух десятилетий РА рассматривался, главным образом, как Т-клеточноопосредованное заболевание [13]. Сформировалась устоявшаяся точка зрения, что после презентации гипотетического

антигена Т-лимфоцитам (CD4+) последние путем прямых межклеточных взаимодействий и выработки цитокинов активируют макрофаги, фибробласты, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительные цитокины. Ключевые цитокины ревматоидного воспаления – фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) – стимулируют рост и пролиферацию тех же Т-лимфоцитов, вовлекают в патологический процесс многие типы клеток внутрисуставного происхождения (моноциты, синовиоциты, хондроциты, эндотелиальные клетки) и мигрирующих из крови, повышают их функциональную активность и выработку медиаторов воспаления. Считается, что именно цитокины ответственны за инфильтрацию мононуклеарами синовиальной оболочки, ее гиперплазию и фиброз, разрушение хряща и резорбцию кости [2].

Исходя из этого, были определены новые цели патогенетической терапии и критерии оценки эффективности лечебных мероприятий. Большим достижением последнего десятилетия стало создание и внедрение в практику лечения РА так называемых биологических агентов – медицинских препаратов, производимых из живых организмов и продуктов их жизнедеятельности. В настоящее время в мире широко применяются препараты этого ряда – ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) и ИЛ-1 (анакинра), которые оказывают выраженный клинический эффект и замедляют рентгенологическое прогрессирование РА. Однако даже при использовании таких высокотехнологичных и патогенетически обоснованных средств у большого (не менее 30%) количества пациентов наблюдаются недостаточный ответ на лечение, проявления токсичности или имеются противопоказания к приме-

нению данных препаратов. Это свидетельствует о том, что у ряда больных доминируют другие, не учитываемые при сложившихся подходах к фармакотерапии, механизмы ревматоидного воспаления.

В последние годы признана существенная роль **В-клеток в иммунопатогенезе РА**. Существует несколько возможных механизмов, при которых В-клетки могут играть важную роль в развитии заболевания [7, 10, 17, 33]:

- В-клетки могут функционировать как антигенпредставляющие клетки и обеспечивать важные костимуляторные сигналы, требуемые для клоновой экспансии и эффекторных функций CD4<sup>+</sup> Т-клеток;
- В-клетки являются предшественниками плазматических клеток, секретирующих аутоантитела;
- активированные (путем фиксации антигена, связывания костимулирующего лиганда под воздействием произведенных другими клетками цитокинов) В-клетки в синовиальной мембране секретируют провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лимфотоксин) и хемокины, которые ответственны за переход воспаления в хроническую форму и деструкцию суставов. В частности, секретируемый В-клетками лимфотоксин обеспечивает формирование новых третичных лимфоидных структур в синовии;
- ревматоидная синовиальная оболочка содержит множество В-клеток, которые продуцируют РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другим аутоантигенам (GPI, RA33). Помимо того что серопозитивный РА ассоциируется с более агрессивным течением артрита и большим количеством внесуставных проявлений, РФ также может быть самовоспроизводимым стимулом для В-клеток. Содержащие РФ иммунные комплексы вызывают активацию комплемента и расширение воспалительного каскада, стимулируют иммунный ответ, фиксируют макрофаги в синовии и активируют их. Активированные иммунными комплексами макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины;
- В-клетки могут непосредственно активировать Т-лимфоциты, и Т-клеточная активация зависит от присутствия В-клеток.

Изменение взгляда на роль В-клеток дополнило существовавшие ранее представления о патогенезе РА и способствовало формированию новой терапевтической стратегии, направленной на этот ключевой механизм патологического процесса. Разрушение В-лимфоцитов достигается применением моноклональных антител, направленных против мембранных белков, включая CD20 (ритуксимаб), которые представлены только на В-клетках. Эффективность снижения количества определенных субпопуляций В-клеток при применении ритуксимаба у пациентов с ревматическими заболеваниями доказана клинически.

**Ритуксимаб (Мабтера)** — это полученные методом генной инженерии химерные анти-CD20 моноклональные антитела, селективно связывающие и удаляющие CD20<sup>+</sup> В-клетки.

CD (clusters of differentiation) — кластеры дифференцировки — поверхностные антигены, специфичные для различных стадий дифференцировки лимфоцитов. CD20 — В-клеточный поверхностный антиген (фосфопротеин), который экспрессируется только пре-В и зрелыми В-клетками. Он не присутствует на стволовых клетках и

утрачивается перед дифференциацией в плазматические клетки, поэтому при назначении ритуксимаба сохраняется защитная иммунологическая память. Лечение ритуксимабом приводит к преходящему истощению определенных (несущих CD20) субпопуляций В-клеток, которое сохраняется не менее 6 мес и является результатом антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и/или содействия апоптозу CD20<sup>+</sup> В-клеток. Первоначально препарат был лицензирован для применения у пациентов с неходжкинскими лимфомами (в США — в 1997 г., во всем мире — в 1998 г.). В 2006 г. он был одобрен для лечения РА в странах Европейского Союза и США.

#### **Клинические исследования эффективности терапии ритуксимабом (Мабтерой)**

Опубликованы результаты нескольких клинических исследований, в которых Мабтеру применяли в лечении больных с РА, СКВ, гранулематозом Вегенера, синдромом Шегрена, криоглобулинемическим васкулитом. Все они показали, что терапия, направленная на удаление В-клеток, является новой и эффективной лечебной стратегией в ревматологии.

**РА.** Вслед за несколькими открытыми исследованиями эффективности Мабтеры у больных с РА Edwards и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности Мабтеры как единственного лечебного средства или в комбинации с метотрексатом (MT) или циклофосфамидом (ЦФ) [9]. В исследование были включены 160 больных с РА; сравнивали эффективность трех режимов лечения Мабтерой и монотерапии MT. Первичной конечной точкой был ответ ACR50 (т. е. уменьшение выраженности симптомов РА на 50% или больше согласно определению Американской коллегии ревматологов — ACR) в течение 24 нед. Ответ ACR50 наблюдался у 33% больных, получавших монотерапию Мабтерой, и 13% пациентов, леченных только MT. При применении комбинированной терапии различия были более значительными: ответ ACR50 наблюдали у 43 и 41% больных при лечении Мабтерой в комбинации с MT и ЦФ соответственно. У еще большего количества больных был зафиксирован ответ ACR20 (20% улучшение). Основные результаты исследования представлены на рис. 1.

Лечение Мабтерой, особенно в комбинации с MT, было более эффективным, чем применение монотерапии MT, в течение, по меньшей мере, 1 года. Кроме того, последующее наблюдение показало, что положительный результат одного курса лечения Мабтерой сохранялся до 2 лет. Подобная эффективность была достигнута и при последующих курсах лечения Мабтерой [24, 31].

В исследовании **DANCER (Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis)** оценивалась эффективность разных доз Мабтеры (две инфузии по 500 мг или 1 000 мг с интервалом в 2 нед) и глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с MT в стабильных дозах по сравнению с MT+плацебо [11]. Это исследование подтвердило позитивное влияние Мабтеры на активность РА. При этом различий в ответах по критериям ACR20 и ACR50 при лечении Мабтерой в средних (500 мг) и высоких (1 000 мг) дозах выявлено не было. Однако при применении более жестких критериев оценки (ACR70 или достижение

ремиссии согласно Европейской шкале активности РА – DAS) была выявлена тенденция к большей эффективности высоких доз (рис. 2).

Исследование DANCER также продемонстрировало, что ГКС, применявшиеся в течение первых 15 дней лечения, не повышали его эффективность. Внутривенное введение метилпреднизолона (100 мг перед каждой инфузией Мабтеры) снижало выраженность синдрома «высвобождения цитокинов» у многих больных, но пероральный прием ГКС на 2-14-й день лечения (между инфузиями) не вызывал дополнительного положительного эффекта.

В крупнейшем рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании *REFLEX (the Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab)* приняли участие больные с РА, неадекватно ответившие на предшествующее лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  [5]. В этом исследовании 520 пациентов были рандомизированы для получения или МТ+плацебо, или Мабтеры в виде двух инфузий по 1 000 мг с интервалом в 14 дней в комбинации с премедикацией метилпреднизолоном в

дозе 100 мг внутривенно и МТ в дозе 10-25 мг в неделю. Доля пациентов, у которых наблюдался ответ по критерию ACR20 через 24 нед, составила в группе МТ+плацебо 18%, Мабтера+МТ – 51%, по критерию ACR50 – 5 и 27%, ACR70 – 1 и 12% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

В связи с сопутствующим применением ГКС количество больных, у которых наблюдалось клиническое улучшение в течение первых 4 нед лечения, в этих двух исследованиях (DANCER и REFLEX) было практически одинаковым. Начиная с 8-й недели, количество больных, достигших, по меньшей мере, 20% улучшения по критериям ACR, повысилось в группе лечения Мабтерой+МТ по сравнению с группой, получавшей только МТ. Количество пациентов, принимавших Мабтеру, у которых наблюдался позитивный ответ, по крайней мере, в пределах ACR20, достигло пика к 12-й неделе, причем у ряда пациентов состояние продолжало улучшаться в течение 24-недельного периода наблюдения [5, 11]. Как и в предыдущих исследованиях, отмечалось быстрое и продолжительное снижение уровня В-клеток в периферической крови и титра РФ в течение всего периода наблюдения.

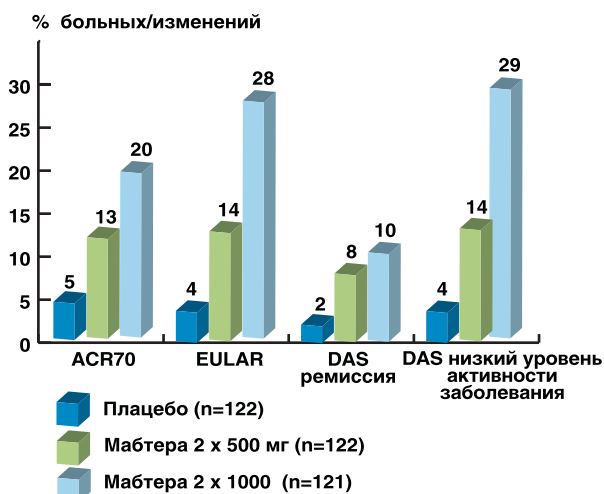
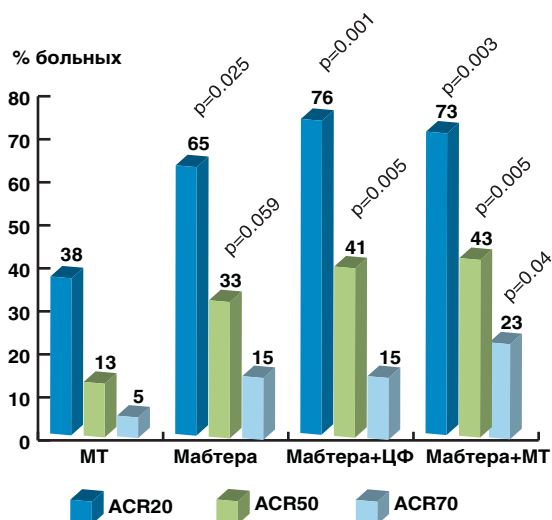
Таким образом, исследование REFLEX показало, что Мабтера высокоэффективна у больных с РА, имеющих неадекватный ответ на один или более блокаторов ФНО- $\alpha$ .

В настоящее время находится в стадии реализации исследование, предполагающее изучение двух режимов применения Мабтеры: две инфузии по 500 мг или 1 000 мг с 14-дневным интервалом у больных с РА, не ответивших на МТ, и у пациентов, не получавших лечения МТ.

В 2007 г. группа экспертов в области ревматологии из Европы и Канады разработала Рекомендации (Консенсус) по применению ритуксимаба при РА [29], основные положения которых приведены на панели. В них также отмечается, что эффективность ритуксимаба доказана в первую очередь у больных с положительным РФ. В связи с небольшим количеством пациентов с отрицательным РФ в завершившихся клинических испытаниях роль этого серологического маркера и других возможных предикторов исхода лечения ритуксимабом еще предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Специалисты рекомендуют перед лечением проводить исследование на вирусный гепатит В из-за возможного риска его реактивации, как это отмечалось в отдельных случаях у больных онкологического профиля. Доказательств активации гепатита С пока не получено, поэтому рутинное проведение тестов на выявление вируса данного заболевания не показано. В обычной клинической практике нет необходимости определять уровень В-клеток. В то же время целесообразно перед началом лечения проконтролировать уровень иммуноглобулинов, так как при лечении ритуксимабом с течением времени возможно снижение уровня IgM. Хотя на небольшом клиническом материале отрицательного влияния ритуксимаба на течение беременности не установлено, до получения надежной информации не рекомендуется проводить лечение во время беременности и в период грудного вскармливания.

Определенный опыт применения ритуксимаба при РА (42 больных) накоплен и в России [1]. Препарат применяли: после оказавшегося неэффективным или непереносимым лечением ингибитором ФНО- $\alpha$  инфликсимабом (23,8% случаев), после предшествующей неэффек-



### Показания

- РА при неадекватном ответе или непереносимости терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ ;
- активный РА (не ниже умеренной активности — DAS28  $\geq 3,2$ );
- РА при противопоказаниях к применению ингибиторов ФНО- $\alpha$  (особенно при наличии лимфомы) и неадекватном ответе на базисные препараты, например метотрексат.

### Скрининг до лечения

- Анамнез и физикальное обследование:
  - рассмотреть возможные противопоказания;
  - определить необходимость рентгенографии грудной клетки.
- Рутинные лабораторные исследования.
- Уровень иммуноглобулинов в крови.
- Анализ крови на гепатит В.

### Оценка ответа на лечение

- Комплексные индексы оценки ответа, например DAS28.
- Минимальное улучшение — снижение DAS28  $\geq 1,2$ .
- Терапевтическая цель:
  - низкая активность (DAS28  $< 3,2$ ) или ремиссия РА (DAS28  $\leq 2,6$ );
  - улучшение функции суставов и качества жизни (обычно регистрируется через 4 мес).

### Повторный курс

- Рассматривается для больных, ответивших на лечение, обычно через 6 и более месяцев:
  - остаточная активность РА не ниже умеренной (DAS28  $\geq 3,2$ );
  - реактивация болезни после достижения низкого уровня активности (повышение DAS28  $\geq 0,6$ ).

### Противопоказания

- Аллергия на ритуксимаб.
- Клинически значимые сопутствующие заболевания, в том числе активные инфекции и тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации NYHA).
- Беременность.

тивной и непереносимой традиционной базисной терапии (71,4% пациентов), в связи с высокой лабораторной активностью и в качестве первого базисного препарата (4,8% случаев). Во всех случаях применения ритуксимаба отмечено резкое снижение количества В-клеток (CD20+) до уровня, близкого к нулю, а также значительное улучшение суставного статуса, снижение СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), титров РФ. При этом уровень IgM, к которому относится классический IgM-РФ, не изменялся, что авторы расценили как подтверждение мнения о более выраженном разрушении ритуксимабом В-клеток, продуцирующих аутоантитела. По критерию DAS28, «хороший» и «удовлетворительный» результаты через 8 нед зарегистрированы у 62% больных, через 16 нед — у 86%, а через 24 нед — у 100%.

Предполагается, что относительно медленное и постепенное наступление клинического улучшения подтверждает гипотезу, согласно которой основным механизмом лечебного действия препарата Мабтеры является снижение антигенпредставляющей функции В-клеток. Авторы не отметили каких-либо особенностей ответа на лечение у РФ-негативных пациентов (7%) и лиц, ранее не принимавших биологические агенты. Из побочных эффектов наблюдались только инфузионные реакции у 19% больных.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

**Больная Л., 65 лет**, болен РА с 1999 г. За время болезни принимала далагил (2000 г., отменен в связи с неэффективностью), метотрексат (2001 г., отменен в связи с побочными эффектами), лефлуномид (2002 г., отменен в связи с побочными эффектами). С апреля 2007 г. принимает салазопирин EN в суточной дозе 2 г. На фоне проводимой терапии отмечалась персистенция синовиовых лучезапястных, правого локтевого, коленных, пястнофаланговых суставов, неоднократно возникала потребность во внутрисуставном введении пролонгированных ГКС, сохранялись высокие титры РФ, СОЭ варьировала в пределах 24–39 мм/ч, уровень СРБ — от 48 до 192 мг/л. Побочные явления салазопирина проявлялись в виде возникающих на коже зудящих очагов гиперкератоза.

В связи с недостаточной эффективностью базисной терапии, с июня 2007 г. больная постоянно принимает метилпреднизолон в суточной дозе 8 мг. На фоне проводившегося лечения базисными препаратами и ГКС отмечалось прогрессирование повреждения суставов: в 2007 г. рентгенологический счет сужения суставных щелей по шкале Шарпа — ван дер Хейде составил 80 баллов, счет эрозий — 12 баллов. В 2007 г. установлен диагноз синдрома Шегрена.

Учитывая неудовлетворительный ответ на базисную терапию, постоянную потребность в приеме ГКС, больной была предложена терапия биологическими агентами. После ознакомления с информацией об имеющихся на фармацевтическом рынке Украины биологических агентах больная настояла на применении ритуксимаба (Мабтеры). Диагноз на момент начала терапии Мабтерой: РА, полиартрит с системными проявлениями (пневмопатия, синдром Шегрена), серопозитивный, II степень активности, III рентгенологическая стадия, ФНС 2.

**Результаты клинического и лабораторного обследования:** продолжительность утренней скованности — до 45 мин — 1 ч, 2 припухших и 8 болезненных суставов, СОЭ — 28 мм/ч, СРБ — 48 мг/л, общая оценка пациентом своего здоровья по шкале ВАШ — 45 мм, DAS28 — 4,94, РФ — 384 МЕ/мл, HBsAg отрицательный, IgA — 2,4 г/л, IgM — 1,1 г/л, IgG — 16,4 г/л. По данным проточной цитофлуориметрии: В-клетки (CD19+) — 167 в  $\mu$ L (8,5%), Т-клетки (CD3+) — 1 565 в  $\mu$ L (82%), Т-хелперы (CD3+, CD4+) — 701 в  $\mu$ L (35,7%), Т-супрессоры (CD3+, CD8+) — 892 в  $\mu$ L (45,4%). На рентгенограмме органов грудной клетки — признаки ревматоидной пневмопатии: фиброзные изменения корней легких, крупноочаговая деформация и грубое усиление интерстициального компонента легочного рисунка, особенно в верхних долях. Сердечная недостаточность, активная или недавно перенесенная тяжелая инфекция, другие клинически значимые сопутствующие заболевания у больной отсутствовали.



Таким образом, исходя из существующих рекомендаций [29] и опыта применения ритуксимаба в других странах [1] (активный РА при DAS28  $\geq 3,2$ , неадекватный ответ на терапию базисными препаратами, отсутствие противопоказаний), больной были проведены две инфузии Мабтеры по 500 мг с интервалом в 2 нед. Перед каждым введением проводилась премедикация: 16 мг дексаметазона и 1 мл 1% димедрола внутривенно, 1 г парацетамола внутрь.

Улучшение состояния больной отмечалось уже перед 2-й инфузией, что, возможно, связано с применением в составе премедикации ГКС. Через 1 мес и на протяжении последующих 7 мес у больной отсутствовала утренняя скованность, болезненность суставов, значительно снизились СОЭ и уровень СРБ, не определялся РФ (см. таблицу).

Согласно динамике DAS28, начиная с 1-го месяца после начала терапии, состояние больной соответствовало критериям ремиссии (DAS28  $\leq 2,6$ ). При этом количество В-клеток (CD19+) снизилось до единичных, а уровень иммуноглобулинов практически не изменялся, за исключением умеренного снижения (до нормальных величин) содержания IgG. Отмечен также выраженный регресс проявлений синдрома Шегрена – ксеростомии и ксерофтальмии. Салазопирин EN (по настоянию больной в связи с кожными побочными эффектами) и медрол были постепенно отменены. Побочных явлений, за исключением умеренного снижения АД во время первой инфузии Мабтеры, не зарегистрировано. На 9-м месяце от начала биологической терапии после смены климатической зоны у больной развился артрит правого лучезапястного сустава, что сопровождалось повышением СОЭ, СРБ, появлением в крови РФ и В-клеток (CD19+),

Динамика клинических и лабораторных показателей и изменения фоновой терапии при лечении Мабтерой больной Л.

Показатели	Перед 1-м введением	Перед 2-м введением	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
CD19+, в $\mu\text{L}$	167	–	2	0	5	31
КБС	8	3	0	0	0	1
КОС	2	1	0	0	0	1
СОЭ, мм/ч	28	20	18	14	12	21
СРБ, мг/л	48	24	24	6	12	24
DAS28	4,94	3,74	2,05	1,88	1,74	3,13
РФ, МЕ/мл	384	192	0	0	0	48
IgA, г/л	2,40	–	2,24	–	2,65	–
IgM, г/л	1,14	–	1,3	–	1,1	–
IgG, г/л	16,4	–	12,9	–	14,0	–
Дозы препаратов:						
СП, г/сут	2,0	2,0	1,0	0,5	0	0
медрол, мг/сут	8	8	8	6	2	0

**Примечание:** КБС – количество болезненных суставов, КОС – количество отекающих суставов, СП – салазопирин EN.

ростом индекса DAS28. Отмеченная динамика соответствует литературным данным [5, 9, 11, 20, 35], согласно которым снижение ответа на терапию ритуксимабом обычно регистрируется через 6–12 мес после первой инфузии и коррелирует с началом восстановления пула В-клеток.

**СКВ** считается классическим В-лимфоцитопосредованным аутоиммунным заболеванием, исходя из прямой ассоциации анти-нДНК антител с активностью болезни. В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования, анализирующие эффективность Мабтеры у больных с СКВ. Они базируются на многообещающих результатах нескольких открытых неконтролируемых исследований. Например, в двух из них [15, 22] Мабтера оказывала положительное воздействие на течение рефрактерной к традиционному лечению СКВ по обоим индексам активности болезни – **SLEDAI (SLE Disease Activity Index)** и **BILAG (the British Isles Lupus Assessment Group)** – у 95 и 69% больных соответственно. После лечения достоверно снижался уровень анти-нДНК антител (даже до неопределяемых значений) и улучшался профиль комплемента. После получения результатов больших, продолжающихся в настоящее время исследований необходимо пересмотреть показания к назначению Мабтеры и оптимальные стратегии лечения больных с СКВ.

**Гранулематоз Вегенера.** Активность этого заболевания определяется количеством активированных В-лимфоцитов в периферической крови, и у многих пациентов рост титров антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) предшествует рецидиву болезни. Предположение, что Мабтера может быть эффективной при гранулематозе Вегенера, возникло после опубликования результатов двух пилотных исследований. В одном из этих проспективных открытых исследований показаны достижение стойкой клинической ремиссии (при последующем наблюдении) у 9 из 10 больных с гранулематозом Вегенера и возможность ступенчатого снижения дозы ГКС без рецидива болезни [19]. В другом исследовании у 7 из 9 больных с АНЦА-позитивным васкулитом также удалось добиться ремиссии [12]. Активность болезни была установлена согласно международной шкале BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score).

**Синдром Шегрена.** В патофизиологии этой болезни активное участие принимают гиперактивированные В-лимфоциты. Поскольку для синдрома Шегрена интервенционная терапия, основанная на методах доказательной медицины, не разработана, и не существует утвержденных критериев определения активности болезни, оценка эффективности новых методов лечения сопряжена с большими сложностями. В одном из открытых исследований у 15 больных с синдромом Шегрена, лечившихся Мабтерой, достигнуто достоверное улучшение объективных и субъективных параметров [25]. Улучшение функции слюнных желез у этих больных наблюдалось только в тех случаях, когда остаточная экзокринная функция железы была существенной.

В последние годы накоплен позитивный клинический опыт применения Мабтеры и при других ревматических заболеваниях, включая катастрофический антифосфолипидный синдром и криоглобулинемический васкулит [4].

**Противоинфекционная защита.** Исчезновение CD20+ В-клеток является стойким и ожидаемым эффектом лечения Мабтерой. Время восстановления пула этих кле-

ток отличается для каждого пациента и для каждого ревматического заболевания, но в среднем составляет 6–9 мес [8]. Снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) ниже нормы наблюдается редко. К тому же при лечении Мабтерой не отмечается достоверного повышения частоты серьезных инфекционных осложнений у больных с ревматическими заболеваниями [14]. Предполагается, что в течение периода исчезновения В-клеток врожденные факторы иммунитета обеспечивают адекватное функционирование «первой линии защиты» [23].

**Переносимость и безопасность.** По сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$  Мабтера имеет более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являются слабые или умеренные инфузионные реакции (повышение, реже — снижение АД, тошнота, кожная сыпь, лихорадка, заложенность носа, першение в горле, приливы), встречающиеся у 30–35% больных при первой инфузии. Приблизительно в половине случаев это требовало изменения скорости вливания или симптоматического лечения. Хотя механизм инфузионных реакций, связанных с применением Мабтеры, специально не исследовался, предполагаемая возможная причина этих эффектов — активация комплемента и/или выброс цитокинов (синдром «высвобождения цитокинов») [3, 34]. В соответствии с этими наблюдениями, частота и серьезность таких явлений ниже среди тех пациентов, которым инфузии проводились медленнее, и у больных с более низким количеством В-клеток до лечения. Поэтому неудивительно, что вторая инфузия или повторные курсы переносятся лучше, чем первая инфузия первого курса лечения Мабтерой [5, 9, 11]. В целях профилактики и уменьшения выраженности инфузионных реакций рекомендуется перед каждой, особенно первой, инфузией проводить внутривенную премедикацию 100 мг метилпреднизолона и антигистаминным препаратом. Для купирования возникших реакций используются те же средства, а также парацетамол или бронхолитики.

Мабтера используется в *общей гематологической практике* уже более 10 лет, за это время препарат получили более 700 тыс. больных. У этих пациентов достаточно хорошо изучена долговременная безопасность препарата. Доказательств повышения частоты инфекционных осложнений не получено [21, 23]. У больных с ревматическими заболеваниями отмечено незначительное повышение частоты серьезных инфекций, преимущественно бактериального происхождения, с преобладанием инфекций верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Количество случаев фатальных инфекций было не выше, чем ожидаемая смертность от приобретенных инфекций в соответствующем сообществе [6]. При лечении Мабтерой не наблюдалось повышения частоты оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза, или реактивации вирусной инфекции, ни в одной из изученных популяций как при РА, так и при лимфоме [16, 21], за исключением ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом Т-клеток [30]. Никакие другие серьезные побочные явления, в том числе реактивация или индукция злокачественных новообразований, до

настоящего времени не были отмечены. Имеющиеся единичные сообщения о развитии мультифокальной лейкоэнцефалопатии в связи с лечением ритуксимабом требуют доказательств. С другой стороны, в Консенсусе по применению ритуксимаба у больных с РА [29] отмечается, что эффективность препарата у отдельных больных с *рассеянным склерозом* [21, 23] указывает на возможность его назначения при демиелинизирующих заболеваниях.

Поскольку Мабтера является химерным антителом, содержащим мышиный компонент, возможно образование человеческих антихимерных антител (НАСА), которые выявляются у 4,7% больных с РА через 6 мес после начала лечения Мабтерой и у 9,2% — на любом этапе последующего наблюдения [9, 27]. Из 1 039 пациентов с РА, получавших Мабтеру в ходе клинических исследований, у 46 больных проводились повторные курсы лечения препаратом после обнаружения НАСА. В целом повторные курсы лечения переносились этими пациентами хорошо. Лишь у одного больного уровень антител, вероятно, был достаточным, чтобы препятствовать действию ритуксимаба, поскольку второй курс не обеспечил депрессию В-клеток, и не было получено доказательств эффективности лечения. Кроме того, у этого больного во время проведения второго курса наблюдалась более серьезная инфузионная реакция, чем в ходе первого.

Таким образом, ритуксимаб (Мабтера) является одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов иммунобиологического ряда. По сравнению с первой генерацией биологических препаратов — ингибиторами ФНО- $\alpha$  — он обладает рядом преимуществ:

- действие Мабтеры направлено на более ранние этапы патогенеза (презентация антигена Т-клеткам), чем, вероятно, и обусловлена его эффективность у больных, не отвечающих на лечение блокаторами ФНО- $\alpha$ ;
- схема назначения препарата является более удобной;
- лечение Мабтерой эффективно не только при РА, но и при ряде других ревматических заболеваний (СКВ, синдроме Шегрена, гранулематозе Вегенера, криоглобулинемическом васкулите, антифосфолипидном синдроме);
- более приемлемым является профиль безопасности Мабтеры, в том числе относительно развития туберкулеза, других инфекций, онкопатологии.

В последние годы мы являемся свидетелями стремительного развития биологических видов лечения, в том числе анти-В-клеточной терапии РА и других аутоиммунных ревматических заболеваний. Хотя еще не получены стойкие долгосрочные результаты, применение биологических агентов значительно приблизило нас к окончательной цели лечения или, по крайней мере, к достижению длительной ремиссии этих заболеваний.

*Список литературы находится в редакции*