

## ЛЕКЦИИ

## Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, А.М. Лиля<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России

**Для корреспонденции:**  
Е.Л. Насонов. ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой. 1115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. cancelar@irramn.ru

**Для цитирования:**  
Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):7-17. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб) и другие анти-В-клеточные препараты, вызывающие деплецию (истощение) или модуляцию функции В-клеток, эффективны при широком круге иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Дальнейшее изучение стратегии анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых “мишеней” имеют важное значение для совершенствования терапии этих заболеваний.

**Ключевые слова.** *Иммуновоспалительные ревматические заболевания, В-клетки, ритуксимаб, белимумаб.*

Расшифровка механизмов развития, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний человека относятся к числу приоритетных направлений медицины 21 века [1,2]. Только в США насчитывается более 50 миллионов пациентов, страдающих различными аутоиммунными заболеваниями, развитие которых приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов молодого и среднего возраста [3]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний был достигнут в середине 20 века и

связан с широким внедрением глюкокортикоидов (ГК), а позднее иммуносупрессивной (цитотоксической) терапии. Однако у многих пациентов эта терапия недостаточна эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это стало мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению аутоиммунных болезней.

По современным представлениям, фундаментальный механизм развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный процесс, в котором, наряду с аутореактивными В-клетками и плазматическими клетками, принимают активное участие Т-лимфоциты и другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы иммунного ответа и воспаления, включая цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, и внутриклеточные “сигнальные молекулы”, регулирующие функцию клеток иммунной системы [4].

Гиперпродукция “патогенных” аутоантител — наиболее характерное проявление иммуновоспалительных ревматических заболеваний [5]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время, в зависимости от изоформа и гликозилирования молекулы иммуноглобулина, аутоантитела могут обладать специфическими “противовоспалительными” эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса [6]. В настоящее время В-клетки

## ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. Анти-В-клеточные препараты при аутоиммунных заболеваниях [8,9]

Препарат	РА	СКВ	Другие
<i>Анти-CD20 МАТ</i>			
Ритуксимаб (Мабтера)	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	<i>Регистрация:</i> гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, пузырчатка <i>Применение по незарегистрированным показаниям:</i> системная склеродермия, СШ, воспалительные идиопатические миопатии, АФС, IgG4-ассоциированное заболевание, НСV-криоглобулинемический васкулит
Окрелизумаб (Окревус)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	<i>Регистрация:</i> рассеянный склероз
Велтузумаб (Велтуцин)	Прекращение РПКИ	-	Идиопатическая тромбоцитопения - ческая пурпура (I-II фазы)
Обинутузумаб (Казива)	-	Фаза II	<i>Регистрация:</i> хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома
Офатумумаб (Арзерра)	-	-	<i>Регистрация:</i> хронический лимфолейкоз. Рассеянный склероз (фаза II)
ТТУ015	Прекращение РПКИ	-	-
Окаратузумаб	-	Фаза I	-
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	-
<i>Анти-CD19 МАТ</i>			
Инебилизумаб	-	-	-
MDX-1342	Фаза I	-	Рассеянный склероз (фаза I/II), оптический нейромиелит (фаза II/III), системная склеродермия (фаза I)
XmAB5871	Фаза II	Фаза II	-
<i>Анти-BAFF МАТ</i>			
Белимумаб (Бенлиста)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-СВ (фаза III), воспалительные миопатии (фаза II/III), мембранозный гломерулонефрит (фаза II), миастения гравис (фаза II), СШ (фаза II), системная склеродермия (фаза II), отторжение почечного трансплантата (фаза II)
Табалумаб	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
Блимибимод	-	Фаза III	IgA нефропатия (фаза II)
<i>TACI:IgG Fc рекомб. белок</i>			
Атацицепт	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ. IgA нефропатия (фаза II)
RCT 18	Фаза III	Фаза II	-

Примечание: МАТ – моноклональные антитела, РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

рассматриваются как перспективная “мишень” фармакотерапии аутоиммунных заболеваний [7,8]. К препаратам, действующим на В-клетки, относятся моноклональные антитела к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), моноклональные антитела, блокирующие активность цитокинов, которые регулируют выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRIL – В cell activating factor/a proliferation-inducing ligand), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующие плазматические клетки (табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов не только позволили повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом. Анти-В-клеточ-

ные препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (деплецию) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, весьма эффективны не только при классических аутоиммунных заболеваниях, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль придают Т-клеткам (РА, рассеянный склероз и др.). Однако, в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия не только не эффективна, но и может приводить к парадоксальному обострению аутоиммунной патологии, что подчеркивает сложность и недостаточную изученность механизмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета. В связи с этим особый интерес вызывают регуляторные (рег) В-клетки (Vreg), которые синтезируют противовоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-10, ИЛ-35, трансформирующий фактор роста (ТФР)- $\beta$ , блокируют, соответственно, активацию Th1, Th17 и миелоидных клеток,

## ЛЕКЦИИ

**ТАБЛИЦА 2. Показания к применению ритуксимаба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

Заболевания	Показания
РА [14,15]	Возможно назначение в качестве первого ГИБП у высоко-серопозитивных по АЦЦП и IgM РФ Другие показания для назначения в качестве первого ГИБП <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лимфома в анамнезе</li> <li>• Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики)</li> <li>• Демиелинизирующие заболевания в анамнезе</li> <li>• Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет</li> <li>• Синдром Фелти</li> <li>• Ревматоидный васкулит</li> <li>• При неэффективности ингибиторов ФНО <math>\alpha</math> назначение РТМ более обосновано, чем “переключение” на другой ингибитор ФНО <math>\alpha</math></li> </ul>
АНЦА-СВ [16,17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): злокачественные опухоли мочевого пузыря в анамнезе, женщины в пременопаузе, НЛР и непереносимость в анамнезе, высокий риск инфекционных осложнений (?), носительство гепатита В и С (?)</li> <li>• Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3-6 мес) или обострение на фоне ЦФ</li> <li>• Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость АЗА, МТ, ММФ)</li> </ul>
СКВ [18-20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При сохранении высокой активности несмотря на применение стандартных методов лечения (ГК и по крайней мере 2 иммуносупрессивных препарата, включая МТ, АЗА, ММФ, ЦФ) или ГК-зависимость (обычно доза ГК &gt;10 мг/сут в зависимости от коморбидности и НЛР) <ul style="list-style-type: none"> <li>– при поражении почек и ЦНС предпочтительней назначать РТМ (при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительней назначать БЛМ)</li> </ul> </li> <li>• При АФС у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (&lt;25000 мм<sup>3</sup>) несмотря на стандартную терапию и катастрофический АФС</li> </ul>
СШ [21,22]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии</li> <li>• Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии</li> <li>• Системные проявления: криоглобулинемический васкулит, артрит, ИЗЛ, периферическая нейропатия (особенно мононеврит), лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам</li> </ul>
ИВМ [23,24]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75-1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м<sup>2</sup> ежемесячно или 1-2 г/сут внутрь или ЦсА А 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течении 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес.</li> <li>• У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75-1 мг/кг/сут, АЗА 2 мг/кг/сут или МТ 15-25 мг/нед (+ фолиевая кислота) при наличии счета ММТ-8 (&lt;125) и не менее 2-х показателей CSM и обнаружении анти-синтетазных антител (анти-Jo1, анти-Mi-2 и др.)</li> </ul>

Примечание; ММТ – Manual Muscle Testing; CST – Core Set Measures; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А.

принимающих участие в патогенезе аутоиммунных болезней [10]. Дефекты супрессорной активности Врег клеток обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с ее способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и Врег клетки.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, предполагали изучение ритуксимаба (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), вульгарной пузырчатки и широко используется по незарегистрированным показаниям (off label), включая СКВ, ССД, СШ/БШ, ИВМ, криоглобулинемический васкулит и др. (табл. 2) [11-13].

### Ревматоидный артрит

Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в

наших предыдущих публикациях [13,25] и обзорах других авторов [26]. Недавно получены данные, создающие теоретические предпосылки для применения РТМ с целью первичной профилактики РА у пациентов с высоким риском развития этого заболевания – при так называемой “клинически подозрительной артралгии” [27,28]. По данным многоцентрового рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PRAIRI, у пациентов с “клинически подозрительной артралгией”, у которых определялись антитела к цитруллинированным белкам и ревматоидный фактор, однократная инфузия РТМ достоверно замедляла развитие РА [29].

### Системные васкулиты

АНЦА-СВ – неоднородная группа тяжелых системных иммуновоспалительных заболеваний, включающая гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭПГА) [29]. В 2011 году РТМ был зарегистрирован для лечения ГПА и МПА [30]. За последние 10 лет было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований и открытых клинических исследований, свидетельствующих об эффективности РТМ в качестве компонента индук-

ционной и/или поддерживающей терапии у пациентов с АНЦА-СВ и недостаточной эффективностью ГК и иммуносупрессивных препаратов, в первую очередь циклофосфида (ЦФ) [31,32].

В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование RAVE были включены пациенты с рецидивирующим или впервые диагностированным АНЦА-СВ [33]. Частота развития ремиссии на фоне лечения РТМ (64%) была выше, чем ЦФ (53%) ( $p=0,09$ ), особенно в подгруппе пациентов с рецидивирующим течением заболевания (66% vs 44%;  $p=0,01$ ) и у пациентов, у которых определялись антитела к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА). В исследовании RITUXVAS [34,35] было показано, что РТМ в комбинации с пульс-терапией ГК обладает сходной эффективностью с внутривенным ЦФ в отношении индукции ремиссии (почечной и легочной) через 12 месяцев (76% против 82%,  $p=0,77$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что РТМ может быть альтернативой ЦФ при индукции ремиссии у пациентов с тяжелым течением АНЦА-СВ, в том числе с поражением почек. При использовании стандартной терапии большинство пациентов достигают ремиссии в течение 3-6 месяцев, но более чем у половины из них в последующем развивается обострение, риск которого выше при ГПА, чем МПА, а также при наличии ПР3-АНЦА [36].

Особый интерес представляют данные рандомизированного контролируемого исследования MAINRITSAN [37,38], в котором пациентам, получившим индукционную терапию ЦФ, назначали низкие дозы РТМ (2 дозы по 500 мг в первые 6 месяцев, а затем 500 мг каждые 6 месяцев) или азатиоприн в качестве поддерживающей терапии. Частота развития обострений в течение 28 месяцев в группе РТМ (5%) была достоверно ниже, чем в группе азатиоприна (29%) ( $p=0,002$ ), а частота НЛР была сходной. В процессе длительного наблюдения пациентов было показано, что РТМ превосходит азатиоприн по эффективности в поддержании ремиссии в течение 5 лет (57,9% и 37,2%;  $p=0,012$ ).

Представляются важными результаты исследования MAINRITSAN 2, в котором оценивался оптимальный интервал введения РТМ для поддержания ремиссии на основе анализа биомаркеров (репопуляция В-клеток или увеличение титров АНЦА) [39]. В группе пациентов, которым РТМ назначали каждые 6 месяцев, частота обострений была недостоверно ниже (9,9%), чем в группе пациентов, у которых назначение РТМ основывалось на динамике биомаркеров (17,3%,  $p=0,22$ ). Результаты ретроспективного анализа пациентов с АНЦА-СВ, которые в течение двух лет получали поддерживающую терапию РТМ через фиксированные промежутки времени, свидетельствуют об эффективности этого подхода к поддерживающей терапии [40].

В серии открытых клинических исследований продемонстрирована эффективность РТМ в отношении органических проявлений АНЦА-СВ, в том числе некротизирующего склерита и легочных гранулем, при ЭГПА, у пациентов, резистентных к терапии ЦФ и другими

иммуносупрессивными препаратами, а также комбинированной индукционной терапии РТМ и ЦФ.

По нашим данным, терапия РТМ при АНЦА-СВ обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [41,42]. Через 12 месяцев 74% пациентов достигли ремиссии, а у 25% больных наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов. У ряда пациентов эффект был получен при назначении РТМ в низких дозах (500–1000 мг).

В серии открытых исследований и клинических наблюдениях продемонстрирована эффективность РТМ у детей и взрослых пациентов с тяжелым течением пурпуры Шенлейна-Геноха с поражением почек (IgA-нефропатия), резистентных к ГК и ЦФ [43,44].

Материалы многочисленных исследований посвящены изучению эффективности РТМ при криоглобулинемическом васкулите, связанном с носительством вируса гепатита С [45]. D. Roccatello и соавт. [45] обобщили данные основных исследований, в том числе 16 открытых и 3 рандомизированных контролируемых, в которые были включены более 400 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом: треть пациентов получали монотерапию РТМ, а остальные — РТМ в комбинации с другими иммуносупрессивными или противовирусными препаратами. Ведущими клиническими проявлениями были поражение кожи (васкулит, пурпура или язвы) (62%), нейропатия (58%) и поражение почек (33%). Полная ремиссия отмечена у 68% больных, частичная — у 14%, отсутствие эффекта — у 10%, а среди пациентов с поражением почек — у 57%, 29% и 40%, соответственно. Применение РТМ не сопровождалось реактивацией вирусной инфекции, а эффективность препарата была выше при одновременном применении противовирусных препаратов (пегилированного интерферона- $\alpha$  и рибавирина).

### Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [46], которое патогенетически связано с патологической активацией В-клеток [47]. РТМ широко и с большим успехом используется для лечения СКВ в клинической практике, хотя результаты рандомизированных контролируемых исследований оказались неоднозначными. В исследовании EXPLORER [48,49] включали пациентов с активной СКВ без поражения почек, а в исследовании LUNAR [50] — с волчаночным нефритом. В обоих исследованиях первичные конечные точки, отражающие эффективность терапии, достигнуты не были. По мнению экспертов, отрицательные результаты этих исследований связаны с несовершенством протоколов (характер сопутствующей терапии, ее длительность, неоднородность пациентов), индексов, используемых для оценки эффекта лечения, и некоторыми другими

факторами [51]. Несмотря на отсутствие официальной регистрации, положительные результаты многочисленных открытых исследований послужили основанием для включения РТМ в международные и российские рекомендации по лечению СКВ [13,18-20]. Эффективность РТМ установлена у пациентов с тяжелым течением СКВ, резистентной к стандартной терапии ГК и иммунодепрессантами, в том числе волчаночном нефрите, гематологических нарушениях (гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении), нейропсихических проявлениях, антифосфолипидном синдроме (АФС), включая катастрофический, синдроме активации макрофагов, легочных геморрагиях, волчаночном миокардите, тяжелом поражении кожи [132].

Данные мета-анализа [52] подтверждают эффективность терапии РТМ при СКВ в целом и при наиболее тяжелом и прогностически неблагоприятном проявлении СКВ – волчаночном нефрите. В мета-анализ были включены 22 исследования, посвященные оценке эффективности РТМ у 866 пациентов с рефрактерным течением СКВ, 10 исследований у 223 пациентов с рефрактерным волчаночным нефритом и 1 исследование у 10 пациентов с нейропсихическими проявлениями СКВ (нейро-люпус). “Общий”, “полный” или “частичный” эффект был достигнут у 72%, 46% и 32% пациентов, соответственно. Отмечено значительное снижение активности СКВ, которую оценивали с помощью индексов SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG (British Isles Lupus Activity Group) ( $p < 0,0001$ , в обоих случаях), и дозы ГК ( $p < 0,001$ ) как у пациентов с волчаночным нефритом, так и у больных без поражения почек. У пациентов с волчаночным нефритом лечение РТМ привело к снижению протеинурии ( $p = 0,07$ ). Имеются данные о связи между клинической эффективностью РТМ при СКВ и развитием полной деплеции В-клеток по данным высокочувствительной цитофлуориметрии [53]. Примечательно, что у пациентов с СКВ, у которых наблюдается резистентность к РТМ, ассоциирующаяся с отсутствием деплеции В-клеток (или развитием аллергических реакций), весьма эффективны другие анти-В-клеточные препараты (окрелизумаб и офатумумаб) [53,54], обладающие меньшей иммуногенностью и более мощной эффекторной активностью.

### Антифосфолипидный синдром

Вызывает интерес применение РТМ при АФС, который представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности, патогенетически связанными с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [55]. D. Kumar и R. Roubey [56] обобщили результаты применения РТМ у 21 пациента с АФС. У 18 пациентов отмечены венозные тромбозы, у 9 – артериальные, включая транзиторные ишемические атаки, у 11 – тромбоцитопения. У 5 пациентов развился катастрофический АФС. На фоне лечения РТМ клинический эффект зарегистрирован у 19 из 21 пациента. У

двух пациентов наблюдался рецидив, в одном случае венозного тромбоза, в другом – тромбоцитопении. Отсутствие эффекта отмечено только у двух пациентов, один из которых (с катастрофическим АФС) умер. У всех обследованных в динамике пациентов ( $n = 12$ ) выявлено снижение титров аФЛ. Примечательно, что у пациентов с тромбоцитопенией снижение титров аФЛ на фоне терапии РТМ коррелировало с нормализацией числа тромбоцитов. По данным проспективного 12-месячного пилотного исследования RITAPS фазы II [57], в которое были включены 12 пациентов, применение РТМ позволяет контролировать некоторые так называемые “некритериальные” проявления АФС, в первую очередь гематологические (тромбоцитопения), кожные язвы, несмотря на отсутствие динамики титров аФЛ [58]. Имеются данные об эффективности РТМ более чем у половины пациентов с “катастрофическим” АФС [59].

### Системная склеродермия

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе ССД [60], что создает теоретические предпосылки для применения анти-В-клеточной терапии при этом заболевании. При ретроспективном анализе 53 пациентов, получавших терапию РТМ, были выявлены достоверная положительная динамика индекса mRSS (modified Rodnan skin score) через 6 мес ( $p = 0,007$ ) и 12 мес ( $p = 0,008$ ), увеличение форсированной жизненной емкости легки ( $p = 0,0001$ ), диффузионной способности легких по оксиду углерода ( $p = 0,04$ ) через 12 мес [61].

По нашим данным, в целом эффективность терапии РТМ при ССД достигает 90%, характеризуется стойким улучшением основных параметров активности заболевания, показателей легочной функции и ассоциируется со стойким снижением числа CD19+ В-клеток в периферической крови [41]. У пациентов с умеренной распространенностью интерстициальных изменений в легких (<20%) отмечено уменьшение выраженности “матового стекла” и ретикулярных изменений, в отличие от больных с большим объемом поражения паренхимы легких. Полученные данные обосновывают назначение РТМ на ранних стадиях ССД до развития распространенного поражения легких.

### Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) – второе по частоте иммуновоспалительное ревматическое заболевание (аутоиммунная экзокринопатия), наиболее частые проявления которого включают в себя сухость полости рта, глаз, выраженное недомогание и широкий спектр системных проявлений (артралгии, поражение легких, почек, нервной системы и др.), развивающихся у 60-80% пациентов [62]. Патологическая активация В-клеток при СШ проявляется гиперпродукцией антиядерных антител (анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La и др.), IgM РФ, гипергаммаглобулинемией, реже криоглобулинемией, увеличением числа В-клеток, экспрессирующих тирозинкиназу Bruton, в периферической крови и

значительным риском развития В-клеточной (неходжкинской) лимфомы, в первую очередь MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) лимфомы [63].

По данным мета-анализа 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (145 пациентов получили РТМ и 131 – плацебо) статистически достоверных различий динамики функции слезных желез (тест Ширмера) между группами РТМ и плацебо получено не было. Тем не менее, у пациентов, получавших РТМ, наблюдалась достоверная положительная динамика клинических проявлений (недомогания) и функции слюнных желез [64]. Отрицательные результаты контролируемых исследований могут быть связаны с методологическими погрешностями, а именно некорректной диагностикой, низким исходным уровнем активности (индекс ESSDAI – EULAR Sjogren syndrome Disease Activity index), использованием недостаточно валидированных индексов оценки эффективности терапии и др. [65]. Эффективность терапии РТМ ассоциируется со снижением концентрации IgG, титров IgM РФ, а увеличение концентрации IgM РФ на фоне репопуляции В-клеток – с обострением заболевания. Высокие титры IgM РФ являются фактором риска развития лимфомы, поэтому снижение их на фоне лечения РТМ может иметь важное клиническое значение, свидетельствуя о потенциальной возможности профилактики злокачественной лимфопрлиферации при использовании анти-В-клеточной терапии [63]. Наши результаты [41] и данные других авторов [66] свидетельствуют об эффективности РТМ у пациентов с высокой исходной активностью СШ (индекс ESSDAI) и в отношении экстраглангулярных (системных) проявлений заболевания (суставных, легочных, почечных), в том числе связанных с развитием системного васкулита и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

#### **Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)**

ИВМ – группа иммуновоспалительных ревматических заболеваний неизвестной этиологии, проявляющихся симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей, которая связана с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ, миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром), миозит, сочетающийся с опухолями, миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие более редкие заболевания [68]. У 80% пациентов с ПМ/ДМ выявляют миозит-специфические антитела, в первую очередь антитела к аминоксилсинтетазам иРНК (анти-Jo-1 и др.), синтез которых ассоциируется с развитием антисинтетазного синдрома. Данные систематического обзора [69] и результаты основных клинических исследований свидетельствуют об эффективности РТМ при ИВМ. S.Fasano и соавт. [69] проанализировали результаты лечения РТМ у 458 пациентов с рефрактерным течением ИВМ, в том числе 144 пациентов с ПМ, 79 пациентов с антисинтетазным синдромом и 72 паци-

ентов с ювенильным ДМ. В целом терапевтический эффект был достигнут у 78,3% пациентов. При этом пациенты, в сыворотках которых были обнаружены миозит-специфические антитела (анти-Jo1 и анти-Mi2), лучше “отвечали” (и сохраняли ремиссию >12 мес) на лечение РТМ, чем пациенты с отрицательными результатами определения антител или с анти-SRP (signal recognition particle), анти-TIF1  $\gamma$  (transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$ ) и анти-MG (maltase-glucoamylase). В целом, лечение РТМ было более эффективным в отношении мышечных, чем кожных проявлений ИВМ, а также при ювенильном ДМ, чем при ДМ взрослых. Как и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, при ИВМ отмечена эффективность РТМ в отношении прогрессирования ИЗЛ [70], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании [71].

#### **IgG4-связанное заболевание**

IgG4-связанное заболевание – иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, проявляющееся образованием опухолеподобных очагов с характерной морфологической картиной в различных органах и повышением уровня IgG4 в сыворотке [72,73]. Типичным признаком IgG4-связанного заболевания является хороший и быстрый эффект терапии ГК, что нашло отражение при разработке “органоспецифических” диагностических критериев этой патологии [74]. Однако у 30-60% пациентов на фоне снижения дозы или отмены ГК развивается обострение, а длительное применение ГК ассоциируется с развитием широкого спектра НЛР [75,76]. Это послужило основанием для разработки новых подходов к фармакотерапии IgG4-связанного заболевания, в том числе характеризующихся подавлением патологической активации В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе заболевания [77]. Эффективность РТМ при IgG4-связанном заболевании (около 90%) продемонстрирована в серии клинических наблюдений, материалах национальных регистров и открытом неконтролируемом исследовании [78]. Результаты применения РТМ при IgG4-связанном заболевании подробно обсуждены в нашем обзоре [76].

#### **Двойная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и белимуабом**

Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе ревматических заболеваний послужило основанием для изучения В-клеточных цитокинов в качестве возможных “мишеней” для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек BAFF, известный также как BLyS (B-lymphocyte stimulator), который является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [79]. BAFF принадлежит к суперсемейству фактора некроза опухоли и включает два цитокина – BAFF и APRIL,

которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и др.). Взаимодействие BAFF с соответствующими рецепторами играет важную роль в регуляции гомеостаза преиммунных В-клеток и приводит к увеличению “выживаемости” аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Белимуаб (БЛМ, Бенлиста) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела (IgG1  $\lambda$ ), которые предотвращают взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных “переходных” (transitional) и наивных В-клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ (и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний) В-клеточной гиперреактивности, проявляющейся, в частности, гиперпродукцией аутоантител [80,81]. Белимуаб официально зарегистрирован для лечения СКВ и рассматривается как новый эффективный метод фармакотерапии этого заболевания [82].

В последние годы большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ и БЛМ – так называемая “двойная” анти-В-клеточная терапия. Полагают, что частично перекрывающиеся друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ могут способствовать увеличению эффективности лечения [83]. Имеются данные, что при СКВ на фоне терапии БЛМ наблюдается снижение количества не только CD20+ В-клеток, но и CD20- плазмбластов, то есть БЛМ обладает более широким спектром анти-В-клеточной активности, чем РТМ. Высокая концентрация BAFF в тканях может способствовать резистентности В-клеток к деплеции под действием РТМ. При лечении БЛМ наблюдается ранняя репопуляция В-клеток памяти, вероятно, связанная с их мобилизацией из периферических тканей. По данным экспериментальных исследований, динамика рециркуляции и концентрации BAFF модулирует эффективность деплеции В-клеток в тканях, а комбинированная терапия анти-CD20 и анти-BAFF антителами приводит к более выраженной деплеции В-клеток в селезенке и лимфатических узлах мышей, чем при введении только анти-CD20 антител. Следует принимать во внимание увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после деплеции В-клеток РТМ, что может приводить к образованию “патогенных” субпопуляций В-клеток, секретирующих аутоантитела. Установлено, что увеличение концентрации BAFF в сыворотках пациентов СКВ, получивших лечение РТМ, ассоциируется с обострением заболевания [83].

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности “двойной” анти-В-клеточной терапии при СКВ [84]. Так, по данным исследования фазы IIa (SYNBIOSE) [84], в котором приняли участие 16 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ, на фоне комбинированной терапии РТМ (1 г  $\times$  2) и БЛМ (10 мг/кг, недели 4, 6, 8, а затем каждые 4 недели) отмечены положительная динамика серологических показателей и экспрессии NET (neutrophil extracellular trap),

коррелирующие со снижением активности заболевания. Наблюдалась ранняя репопуляция В-клеток (В-клетки памяти и плазматические клетки) при отсутствии “переходных” и наивных В-клеток. Преобладание В-клеток в периферической крови с характеристиками поздней стадии дифференцировки позволяет предположить, что они образуются из В-клеток, локализованных в лимфоидных тканях, а не из костномозговых предшественников В-клеток. Тяжелых НЛР отмечено не было, однако у 3 пациентов развилась гипогаммаглобулинемия (IgG <4 г/л), что потребовало назначения внутривенного иммуноглобулина.

В другое исследование фазы II (CALI BRATE) [85] было включено 43 пациента с волчаночным нефритом. После индукционной терапии РТМ (1000 мг) в комбинации с циклофосфамидом и метилпреднизолоном (100 мг) пациенты были рандомизированы на 2 группы: БЛМ (10 мг/кг по стандартной схеме) в комбинации с преднизолоном или монотерапия преднизолоном. Промежуточный анализ результатов (через 24 недели) не выявил существенных различий в эффективности терапии (нормализация протеинурии и скорости клубочковой фильтрации) в сравниваемых группах (23% и 24%, соответственно). Комбинированная деплеция В-клеток не приводила к развитию серьезных НЛР. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ и монотерапии БЛМ при СШ. В настоящее время планируется несколько исследований, посвященных изучению эффективности РТМ или комбинированной терапии РТМ и БЛМ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (табл. 3)

Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и двойной анти-В-клеточной терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 – двойную анти-В-клеточную терапию РТМ и БЛМ [86,87]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента: в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ – через год наблюдения (p<0,05). На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлено снижение концентрации IgG (p<0,02) и IgM (p<0,03), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и двойная анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективны, обеспечивают возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствуют снижению риска развития необратимых органных повреждений. В другом нашем исследовании была впервые использована комбинированная РТМ и БЛМ у пациентки с АНЦА-СВ с тяжелым поражением легких, которая не ответила на терапию циклофосфамидом

(суммарно 6,2 г) и РТМ (2,6 г) [88]. Терапия БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 неделю, затем 800 мг в месяц) была назначена через 12 месяцев после введения РТМ и привела к существенному уменьшению очагов в легочной паренхиме по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Эти данные свидетельствуют о хороших перспективах комбинированной терапии РТМ и БЛМ при наиболее тяжелых формах иммуновоспалительных ревматических заболеваний, хотя ее эффективность и особенно безопасность требуют дальнейшего изучения.

### Другие анти-В-клеточные препараты

Наряду с антителами к BAFF, разработан более универсальный лекарственный препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL – атацицепт, который представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических исследований атацицепта при РА [89] и СКВ [90]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы II, атацицепт оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ), а его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [91]. В то же время в серии недавних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована хорошая эффективность атацицепта при СКВ [92].

Длительноживущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки В-клеток в процессе вторичного иммунного ответа. Они задерживаются в специфических зонах (survival niches) костного мозга и воспаленных тканей и обладают способностью синтезировать антитела в течение многих месяцев (и лет) при отсутствии антигенной стимуляции. Длительноживущие плазматические клетки резистентны к ГК, цитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии [93]. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять “старые” плазматические клетки, обладающие “протективными” эффектами. Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и широко применяется при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительноживущих плазматических клеток и эффективно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночноподобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [94]. В клинических исследованиях было показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, огра-

ничивает применение бортезомиба при аутоиммунных заболеваниях человека.

### Биоаналоги ритуксимаба

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами аутоиммунных заболеваний, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Это проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [96,97].

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания “БИОКАД”, занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находится ряд ГИБП, предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний, включая РТМ [98]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ – препарат Ацеллбия. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера и Ацеллбия, было инициировано несколько исследований этого препарата, в том числе BIORA [99] и ALTERRA [10], целью которых было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия) и оригинального препарата РТМ (Мабтера) у больных РА.

В первое исследование включали пациентов, у которых было неэффективным предшествовавшее применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ингибиторов фактора некроза опухоли-α, а во втором исследовании изучали эффективность и безопасность применения Ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимозаменяемости препаратов Мабтера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве первого ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (иди другими БПВП) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА.

Завершаются клинические испытания и других биоаналогов РТМ, в том числе CP-P100 (Celltrion/Hospira) и PF-05280586 (Pfizer) [101].

**ТАБЛИЦА 3. Планируемые исследования ритуксимаба и “двойной” анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

Исследование	Фаза	Заболевание	Терапия	Оценка эффективности
RECITAL	II/III	Заболевания соединительной ткани в сочетании с ИЗЛ	РТМ против ЦФ	Динамика ФЖЕЛ (48 недель)
BLISS-BELIEVE	III	СКВ (n=200)	БЛМ+РТМ + плацебо против БЛМ+ плацебо (1:2:1)	Контроль заболевания (Clinical SLEDAI-2K<2)
BEAT-LUPUS	II	СКВ (n=50)	РТМ+БЛМ против РТМ+ плацебо	Динамика анти-дсДНК (52 недели)
ROOTS	II	СКВ (кожа, артрит)	РТМ+ЦФ против ЦФ	Эффективность и безопасность биоаналога РТМ
RITUXILUP	III	Волчаночный нефрит	РТМ+ЦФ+ММФ против ЦФ+МФ	Полный почечный ответ без ЦФ (внутри)
SYNBioSe	II	Волчаночный нефрит (n=16)	БЛМ+РТМ	Уменьшение концентрации патогенных антител (24 недели), клинический эффект SLEDAI, LLDAS
RECOVER	II/III	ССД (поражение суставов) (n=22)	РТМ против плацебо	Число болезненных и припухших суставов (26 недель)
NC02631538	II	Синдром Шегрена	БЛМ+РТМ против БЛМ против РТМ против плацебо	Нежелательные лекарственные реакции
EvER-ILD	III	ИЗЛ, неспецифическая интерстициальная пневмония (n=122)	РТМ+ММФ против ММФ	Динамика ФЖЕЛ

Примечание: ROOTS – Rituximab Objective Outcome measures Trial in SLE; EvER-ILD – Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab With Mucorphenolate Mofetil in Patients With Interstitial Lung Diseases; ММФ – микофенолата мофетит; ЦФ – циклофосфамид; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

## Заключение

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности, связанное с изменениями метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, которые приводят к дефектам Врег клеток, Трег и фолликулярных Т-хелперных клеток, дендритных клеток, синтезу “патогенных” аутоантител, играет центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Анти-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и орга мишенях, эффективна при широком круге ревматических заболеваний. Эффективность терапии определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител, модуляцией функции В-клеток (презентации антигенов, синтеза цитокинов, ко-стимуляции), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Разработка стратегии анти-В-клеточной терапии (табл. 3), изучение механизмов действия и поиск новых “мишеней” имеют важное значение для прогресса современной ревматологии.

## Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН 2015;70(2):169-82.
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med (2015) 278:369–95.
3. American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease Statistics. Available from: <https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234345468-3bf2d325-1052.2017>.
4. Theofilopoulos AN, Kono DH, Vaccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nat Immunol 2017;18:716–24.
5. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. J Clin Invest 2015;125(6):2194-202.
6. Jennwein MF, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation. Trends Immunol 2017;38(5):352-72.
7. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. Front Immunol 2018;9:835.
8. Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии.

- Научно-практическая ревматология 2018;56(5):539-48. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(5):539-548 (In Russ.).]
9. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis 2018;77(2):175-87.
  10. Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. J Clin Med 2017;6:1.
  11. Насонов Е.Л. (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012:119-52.
  12. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy in immune inflammatory diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(5):495-506 (In Russ.).]
  13. Насонов Е.Л. (ред.) Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013, 552 с.
  14. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
  15. Насонов Е.Л. (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017, 456 с.
  16. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(4):634-43.
  17. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-94.
  18. Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for systemic lupus erythematosus: a systematic review of trials. Autoimmun Rev 2018 Jun 6; pii: S1568-9972(18)30133-2.
  19. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2017;16(6):650-7.
  20. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford) 2018;57(1):e1-e45.
  21. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(4):517-27.
  22. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. Rheumatology (Oxford) 2017;56(10):e24-48.
  23. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol 2018;17(9):816-28.
  24. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis. NHS England 16036/P, 2017.
  25. Кусевич Д.А., Авдеева А.С. Эффективность и безопасность применения

- ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4):420-8 (In Russ.)].
26. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2015;2(2):99-111
  27. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open* 2018;4(1):e000256.
  28. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].
  29. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2018 Dec 1. pii: annrheumdis-2017-212763.
  30. Jettette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1-11.
  31. Lally L, Spiera R. B-cell-targeted therapy in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28(1):15-20.
  32. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheum* 2018;14(10): 580-91.
  33. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
  34. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20
  35. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1178-82.
  36. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-8.
  37. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
  38. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8): 1150-56.
  39. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAIN-RITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1143-9.
  40. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1153-60.
  41. Аняньева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуноопосредованных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506.
  42. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология 2014;52(2):147-58. [Beketeva TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Registry NORMA). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(2):147-58 (In Russ.)].
  43. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(1):109-14.
  44. Crayne CB, Eloseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):71.
  45. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget* 2017;8(25):41764-77.
  46. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358(9):929-39.
  47. Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(6):326-37.
  48. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):222-33.
  49. Merrill J, Buyon J, Furie R et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011;20:709-16.
  50. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.
  51. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials) *Expert Rev Clin Immunol* 2016;2:95-98.
  52. Ishaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018;5(2):118-26.
  53. Yusuf MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1829-36.
  54. Masoud S, McAadoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2018 Mar 19.
  55. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(13):1290.
  56. Kumar D, Roubey RAS. Use of Rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010;12:40-4.
  57. Erkan D, Vega J, Ramon G, et al. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:464-71.
  58. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Apr 11. pii: S0049-0172(18)30097-0.
  59. Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7(1):26-30.
  60. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett* 2018;195:76-82.
  61. Thiebaut M, Launay D, Rivière S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev* 2018;17(6):582-7.
  62. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378(10):931-9.
  63. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(3):133-45.
  64. Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(3):e0150749.
  65. Fox RI, Fox CM. Sjogren syndrome: why do clinical trials fail? *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42(3):519-30.
  66. Letaief H, Lukas C, Barnette T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85(1):15-22.
  67. Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2017;182:62-71.
  68. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;373(4):393-404.
  69. Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):26-36.
  70. Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018 Dec 17. pii: S1568-9972(18)30279-9.
  71. Khelkovskaya-Sergeeva AN, Antelava OA, Olunin YA, et al. Rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 2016;75:741-2.
  72. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6): 539-51.
  73. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на старые болезни. Научно-практическая ревматология 2012;50(5):64-72. [Sedyshv SK, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on old disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(5):64-72. (In Russ.)].
  74. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19(5): 536-42.
  75. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(26):e4002.
  76. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):352-60 [Sokol EV, Vasiliev VI. Treatment of IgG4-related disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(3):352-360 (In Russ.)].
  77. Della-Torre E, Lanzillotta M, Dogliani C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol* 2015;181(2):191-206.
  78. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1171-7.
  79. Croft M, Siegel RM. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(4):217-33.
  80. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н. и др. Белimumab: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2012;50(5):13-9.
  81. Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol* 2017; 36(1):3-19.
  82. Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9(3):75-85.
  83. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:367-72.
  84. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018;91:45-54.
  85. Aranow C, Dall'Era M, Byron M, et al., on behalf of the CALIBRATE investigators and Lupus Phase 2 trial of induction therapy with anti-CD20 (rituximab) followed by maintenance therapy with anti-BAFF (belimumab) in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:A690.
  86. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovuev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biological in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(3):281-288 (In Russ.)].

87. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффектив - ность генно-инженерной биологической терапии и особенности гумораль - ного иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно- практическая ревматология 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovuev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficacy of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(3): 302-9 (In Russ.)].
88. Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с поли - ангиитом (Бегенера) с тяжелым поражением легких. Научно-практическая ревматология 2017;55(1):104-9 [Beketova TV, Volkov MY, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis with severe lung damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(1):104-9 (In Russ.)].
89. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacept in patients with rheumatoid arth ritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. Arthritis Rheum 2008;58:61-72.
90. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynam ics of intravenous atacept in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;18(6):547-55.
91. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Arthritis Rheum 2015;67(11):2828-36.
92. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al. Efficacy and safety of atacept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study. Arthritis Rheum 2018;70(2):266-76.
93. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol 2011;7(3):170-8.
94. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimen - tal therapeutics of autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2015;17:17.
95. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann Rheum Dis 2015;74(4):738-45.
96. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревмато - логия 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(6): 628-40 (In Russ.)].
97. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al. American College of Rheu - matology. The science behind biosimilars: entering a new era of biologic therapy. Arthritis Rheum 2018;70(3):334-44.
98. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YV, et al. Development of the Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revma - tologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(2):201-10. (In Russ.)
99. Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-прак - тическая ревматология 2016;54(5):510-9.
100. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонина Е.В. и др. Эффективность и безопас - ность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия<sup>®</sup>) при ревматоидном артрите в качестве "первого" генно-инженерного биологического препарата: резуль - таты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практиче - ская ревматология 2017;55(4):351-9.
101. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars have arrived: rituximab. Arthritis 2018;2018:3762864.

## Rituximab and other anti-B-cell agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>, A.M. Lila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Disorders of B cell immune tolerance play a central role in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and other anti-B cell medications, which induce depletion of B cells and modulate their function, are effective in the wide range of inflammatory rheumatic diseases. Further studies of anti-B cell therapy and identifying the novel targets will improve the efficacy of treatment of immune-mediated rheumatic dis - eases.

**Key words.** *Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, B cells, rituximab, belimumab.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E.L. Nasonov. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. cancelar@irramn.ru

**To cite:** Nasonov EL, Lila AM. Rituximab and other anti-B cell medications for the treatment of immune-mediated inflam - matory rheumatic diseases. Clin Pharm Ther 2019;28(1):7-17. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.