

Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита

Е.Л. Лучихина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовит) и системным поражением внутренних органов [1]. Для РА характерно прогрессирующее течение с полиартикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. РА страдает 0,5–2% населения промышленно развитых стран [2]. Продолжительность жизни у больных РА на 3–7 лет меньше, чем в общей популяции [3]. При отсутствии своевременного адекватного лечения инвалидизация пациентов может наступить уже в первые годы заболевания.

Патогенетические основы анти-В-клеточной терапии при РА

До недавнего времени патогенез РА рассматривался главным образом с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции [4]. При этом важная роль CD4+ Т-лимфоцитов не вызывает сомнения:

1) риск развития РА ассоциируется с носительством определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II, в первую очередь HLA-DRB1*0401 и *0404 аллелями [5]. Эти аллели имеют общие детерминанты в одной из гипервариабельных областей HLA-DRB (так называемый shared эпитоп) [6]. При этом связывание и «презентация» пептидных фрагментов потенциальных аутоантигенов и их распознавание Т-клетками зависят от особенностей структуры этого гена;

2) по данным иммуногистохимических исследований, синовиальная ткань, полученная из суставов пациентов, страдающих РА, инфильтрирована активированными CD4+ Т-лимфоцитами [7], для которых характерна клональная экспансия, отражающая их антигенспецифическую активацию;

3) CD4+ Т-лимфоциты стимулируют другие иммунокомпетентные клетки, индуцируя синтез провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ 1) и др. [7].

На фоне преобладания представлений о преимущественно Т-клеточных механизмах развития болезни В-лимфоцитам отводились преимущественно роли «второго плана». Однако в последние годы в ряде исследований продемонстрировано, что В-клетки выполняют целый ряд важнейших для патогенеза РА функций [8–14]:

1) играют антигенпрезентирующую роль и подают костимуляторные сигналы для активации CD4+ Т-клеток с развитием их клональной экспансии и осуществления эффекторных функций;

2) синтезируют провоспалительные цитокины (ФНО α и др.) и хемокины;

3) накапливаются в синовиальной оболочке, которая при РА содержит большое количество В-клеток, секретирующих ревматоидный фактор (РФ) [15]. Серопозитивность по РФ ассоциируется с более тяжелым течением РА, более ранним возникновением эрозий, частыми внесуставными проявлениями, увеличением летальности [16]. РФ обладает способностью поддерживать иммунное воспаление и стимулировать прогрессирование воспалительного процесса посредством активации Т-лимфоцитов, стимуляции синтеза ФНО α и активации комплемента.

Эти факты заставили сделать вывод, что В-клетки играют одну из ключевых ролей в развитии хронического иммунного воспаления при РА и как следствие — являются одной из важнейших мишеней для медикаментозного воздействия.

С практической точки зрения поиск путей воздействия на В-лимфоциты при РА связан с необходимостью иметь высокоэффективные средства для лечения больных, резистентных к терапии. Известно, что только около половины пациентов с активным РА хорошо отвечают на лечение обычными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), а у 40–50% удовлетворительно контролировать состояние такими средствами не удастся. За последние 10 лет стандартной тактикой лечения таких пациентов стало назначение биологических препаратов из группы блокаторов ФНО α — инфликсимаба и адалимумаба. Блокаторы ФНО α способны давать ярко выраженное улучшение в большинстве случаев, но не во всех. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и национальных регистров биологических препаратов, недостаточный ответ на терапию блокаторами ФНО α наблюдается приблизительно у 30% пациентов, которым их назначают. Учитывая широкую распространенность РА и возможные тяжелые последствия плохо контролируемого хронического иммунного воспаления, проблема лекарственной резистентности к средствам патогенетической терапии, включая блокаторы ФНО α , является одной из важнейших в лечении этого тяжелого заболевания.

В настоящее время известны основные способы преодоления лекарственной резистентности у пациентов с неадекватным ответом на терапию блокаторами ФНО α [17]:

- назначение или оптимизация сопутствующей терапии БПВП;
- оптимизация дозы и/или режима дозирования блокатора ФНО α ;
- переключение на другой блокатор ФНО α (эффект может иметь место, но продемонстрирован в небольших, в основном неконтролируемых исследованиях);
- переход на биологический препарат с другим механизмом действия, такой как анти-В-клеточный препарат **ритуксимаб** (РТ) или антагонист костимуляции Т-лимфоцитов абатасепт.

Последний вариант представляет значительный теоретический и практический интерес, поскольку использование препарата с принципиально иным механизмом действия потенциально может оказаться наиболее эффективным. Одним из таких биологических (генно-инженерных) препаратов с уникальным механизмом лечебного эффекта является РТ.

Ритуксимаб: механизм действия и клиническая эффективность при РА

РТ, известный в нашей стране под коммерческим названием Мабтера® (Mabthera®), представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Он содержит человеческие IgG1Fcк постоянные участки и небольшие вариабельные легкие и тяжелые участки цепей фрагмента мышиного антитела к CD20, IDEC-2B8, вступающего в реакцию с человеческим CD20.

В процессе созревания из стволовых клеток первыми распознаваемыми предшественниками В-клеток являются про-В-клетки, представляющие собой самовозобновляющиеся клетки, экспрессирующие антигены, свойственные стволовым клеткам, а также антигены CD19 и CD22, наиболее ранние из специфичных для линии В-клеток. Экспрессия CD20 начинается на стадии пре-В-клеток. CD20 является «пан-маркером», экспрессирующимся на всех В-клетках за исключением их предшественников и плазмочитов, и по структуре напоминает ионный канал. Его трансмембранный участок пересекает клеточную мембрану 4 раза и, вероятно, связан с цитоскелетом [18]. Следовательно, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов, отсутствует его циркулирующая (растворимая) форма, которая потенциально могла бы интерферировать с вводимыми анти-CD20-антителами за связывание с мембранной формой CD20. А поскольку CD20 не экспрессируется на стволовых, про-В-клетках и пропадает на стадии их дифференцировки в плазматические клетки, удаление CD20 В-лимфоцитов не снизит способность к восстановлению пула В-лимфоцитов из стволовых клеток и не подавляет синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Таким образом, связывание CD20 позволяет РТ осуществлять подавление (деплегия) В-лимфоцитов без риска развития апластических реакций, с одной стороны, и тяжелого иммунодефицита, связанного с

угнетением синтеза нормальных иммуноглобулинов, с другой.

В процессе действия РТ реализуются три механизма деплеции В-клеток:

1) антителозависимая клеточная цитотоксичность, в которой участвуют естественные киллеры, присоединяясь с помощью своих Fc-рецепторов к антителу на поверхности CD20+ В-клетки, что индуцирует лизис CD20+ В-клеток, а также моноциты и макрофаги [19, 20];

2) комплементзависимая клеточная цитотоксичность, при которой формирующийся иммунный комплекс РТ – CD20 связывает субкомпонент C1q белка C1, что приводит к активации комплемента и образованию мембраноатакующего комплекса и в итоге вызывает лизис CD20+ В-клеток [21];

3) стимуляция апоптоза CD20+ В-клеток.

РТ впервые был применен в 1997 г. для лечения неходжкинских лимфом. Рекомендуемый режим дозирования РТ при этом заболевании — 375 мг/м² (650–750 мг) каждые 4–8 нед. Лечение приводит к преходящей деплеции CD20+ В-клеток на ближайшие 6 мес. Уровень В-клеток возвращается к нормальному через 8–12 мес [22].

В первых открытых исследованиях РТ для лечения РА [23–27] использовался протокол, аналогичный таковому для лечения неходжкинских лимфом (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед). У большинства больных наблюдались достоверная положительная динамика клинических проявлений, хорошая переносимость терапии (низкая частота тяжелых побочных эффектов), редкое развитие посттрансфузионных реакций. При лабораторных исследованиях выявлено существенное снижение числа циркулирующих В-лимфоцитов, сохранявшееся до 20,8 мес (в среднем — 8,4 мес) [28]. Положительная динамика клинических симптомов коррелировала со снижением уровня РФ и СРБ, а рецидивирование симптомов — с увеличением титров РФ и восстановлением числа циркулирующих В-клеток.

В последующем были проведены крупные плацебоконтролируемые РКИ, подтвердившие высокую эффективность РТ при РА (см. таблицу).

В целом РКИ, особенно такие крупномасштабные исследования, как DANCER и REFLEX, продемонстрировали статистически достоверное улучшение ответа на терапию у пациентов, получавших РТ или комбинацию РТ+MT, по сравнению с лечеными только MT. В данном случае речь шла именно о наиболее тяжелой категории больных РА, у которых сохранялась высокая активность болезни, несмотря на агрессивную терапию, включавшую блокаторы ФНО α .

Как и для блокаторов ФНО α , для РТ была доказана способность вызывать торможение деструкции суставов. По данным рентгенологического обследования, в исследовании REFLEX [31], в котором использовали адаптированный модифицированный метод Шарпа—Генанта,

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Результаты РКИ, посвященных применению РТ при РА

Исследование	Дизайн	Результаты
G.S. Panayi [29], фаза IIА	161 пациент с активным РА. Длительность 48 нед. РТ 1 г №2 в 1-й и 15-й день; 1-я группа — МТ >10 мг/нед; 2-я группа — РТ 1 г №2 в 1-й и 15-й день; 3-я группа — РТ+ЦФ 750 мг в 3-й и 17-й день; 4-я группа — РТ+МТ. Все пациенты получали глюкокортикоиды в первые 17 дней испытания (общая доза 910 мг: МП в/в 100 мг/сут в 1, 3, 15 и 17-й день в сочетании с ПЗ п/о 60 мг/сут со 2-го по 4—7-й день и 30 мг/сут с 8-го по 14-й день)	Эффективность РТ, РТ+МТ, РТ+ЦФ >МТ по критериям ACR 20, ACR 70, DAS 28. Улучшение по ACR 70 у большинства пациентов, получавших РТ+МТ
P. Emery и соавт. [30], исследование DANCER, фаза IIБ	367 пациентов с активным РА, РФ(+), с неэффективностью БПВП и блокаторов ФНО α (27—32%): 1-я группа — МТ (n=122); 2-я группа — МТ+РТ 500 мг №2 в 1-й и 15-й день; 3-я группа — МТ+РТ 1000 мг №2 в 1-й и 15-й день	Ответ на лечение по критериям ACR 20: 1-я группа — 28%, 2-я группа — 54%, 3-я группа — 55%; ACR 50: 1-я группа — 13%, 2-я группа — 33%, 3 группа — 34%; ACR 70: 1-я группа — 5%, 2-я группа — 13%, 3-я группа — 20%
S.B. Cohen и соавт. [31], исследование REFLEX, фаза III	517 пациентов с активным РА и неэффективностью блокаторов ФНО α: 1-я группа — МТ; 2-я группа — МТ+РТ 1000 мг №2 в 1-й и 15-й день	Ответ на лечение по критериям ACR 20: 1-я группа — 18%, 2-я группа — 51%; ACR 50: 1-я группа — 5%, 2-я группа — 27%; ACR 70: 1-я группа — 1%, 2-я группа — 12%. Ответ по критериям EULAR: 1-я группа — 22%, 2-я группа — 65%

Примечание. ЦФ — циклофосфамид, МП — метилпреднизолон; ПЗ — преднизолон.

прогрессирование костных эрозий у пациентов с РА в группе РТ+МТ по сравнению с группой МТ+плацебо уменьшилось более чем на 50% к 56-й неделе наблюдения (счет эрозий — 0,50 и 1,32; счет сужения суставной щели — 0,41 и 0,99; общий счет модифицированного метода Шарпа—Генанта — 1,0 и 2,31 соответственно).

Также продемонстрирована способность РТ существенно улучшать качество жизни пациентов. В специальном анализе данных исследования DANCER [32] на основании динамики состояния больных, определявшегося по шкалам SF-36, HAQ, FACIT-Fatigue, показано статистически достоверное улучшение качества жизни при лечении РТ в дозах 1000 и 500 мг. Функциональный индекс HAQ после одного курса лечения РТ, состоявшего из 2 инфузий по 500 или по 1000 мг, к 24-й неделе наблюдения снизился у 62,6 и 67,2% больных соответственно ($p < 0,001$).

В дальнейшем пациенты, участвовавшие в приведенных в таблице РКИ, переходили в открытую фазу исследования [33]: при условии сохранения >8 припухших и болезненных суставов через 16 нед и более после последнего курса РТ они получали курсы РТ 1000 мг №2, 10—25 мг/нед МТ, 100 мг в/в МП в дни введения РТ и 60 мг/сут ПЗ на 2—7-й день и 30 мг/сут ПЗ на 8—14-й день. Эффективность оценивалась на 24-й неделе после очередного курса по критериям ACR 20, 50, 70, DAS 28, HAQ.

В исследовании вошло 1039 пациентов, из которых 427 (41%) не получали блокаторы ФНО α и 612 (59%) получали. 2 курса лечения РТ проведено 570 больным, 3 — 191; 4 — 40; 5 — 3. Если пациенты получали до этого блокаторы ФНО α, улучшение по критериям ACR 20 на 24-й неделе после 1-го курса лечения достигнуто у

65% больных, после 2-го — у 72%; умеренный/хороший ответ по критериям EULAR после 1-го курса констатирован у 79% и после 2-го — у 88%. Ремиссия по критериям EULAR наступила у 13% пациентов после 2-го курса лечения и у 6% после 1-го курса. Улучшение по ACR 70 в этой группе пациентов было достигнуто у 12% после 1-го курса лечения РТ и у 21% после 2-го курса.

В группе пациентов, не получавших блокаторы ФНО α до лечения РТ, улучшение по критериям ACR 20 после 1-го курса достигнуто у 59%, после 2-го — у 73%, а по критериям ACR 70 — соответственно у 9 и 19%.

Средний интервал между повторными курсами РТ несколько отличался в группах пациентов, получавших и не получавших блокаторы ФНО α до лечения РТ. У пациентов, получавших блокаторы ФНО α до лечения РТ, средний интервал между 1-м и 2-м введением РТ составил 33,3±9,5 нед, между 2-м и 3-м — 32,2±10,4 нед, а у не леченных блокаторами ФНО α — соответственно 45,5±33,0 и 48,3±23,0 нед, т.е. интервалы увеличились.

После повторного курса лечения Мабтерой® среди пациентов с неадекватным ответом на терапию БПВП и/или одним или несколькими видами ингибиторов ФНО α количество достигших ремиссии по критерию DAS 28 выросло вдвое — с 6 до 13%.

Положительная тенденция отмечена также при достижении такой трудной цели, как 70% улучшение симптомов РА (с 12 до 21% среди пациентов, получавших 1-й и повторный курс терапии соответственно) и 50% улучшение симптомов (с 33 до 42%).

По отзывам пациентов, изменения клинических показателей сопровождались субъективным улучшением самочувствия и качества жизни. Результаты обследо-

вания по шкале HAQ выявили, что 112 (72%) пациентов после 1-го курса и 108 (69%) после 2-го достигли клинически значимого улучшения функций, определенного как снижение $DI\ HAQ \geq 0,22$ от исходного; в то же время к 24-й неделе среднее улучшение шкалы психического здоровья и физического функционирования по SF-36 составило 7,4 и 8,6 после 1-го курса терапии и 8,6 и 7,8 после 2-го; эти различия превысили минимально значимое клиническое улучшение для SF-36 по шкалам психического и физического здоровья.

Безопасность терапии ритуксимабом

РКИ и дальнейшие наблюдения в открытой фазе позволили определить основные параметры безопасности и переносимости РТ при РА. Такие побочные явления, как легко/средне выраженные трансфузионные реакции (кашель, бронхоспазм, сыпь, лихорадка, озноб, ангионевротический отек, гипо- и гипертензия), уменьшались с каждым последующим курсом РТ: в течение 24 ч после 1-го курса они наблюдались у 26% больных, после последующих инфузий — у 10–15%. Количество побочных эффектов было наибольшим после 1-й инфузии и уменьшалось после каждой последующей. Инфекционные осложнения отмечались в основном у пациентов со сниженным уровнем IgM. Назначение повторного курса лечения Мабтерой® пациентам с активной формой РА обеспечивало сравнимую или лучшую эффективность препарата без изменения профиля безопасности.

Последний метаанализ РКИ, посвященный безопасности биологических препаратов, подготовленный на основе результатов лечения 745 больных РА, опубликованных к октябрю 2007 г. [34], показал, что при терапии РТ статистически значимое повышение риска серьезных инфекций отсутствует. Особенно важно то, что на фоне лечения РТ в отличие от блокаторов ФНО α практически нет риска активации латентной туберкулезной инфекции.

Исследования и клиническая практика показали также существенно более низкий риск развития у больных РА известного в гематологической практике «синдрома высвобождения цитокинов», что, по-видимому, объясняется отсутствием у них выраженной пролиферации В-клеток, наблюдающейся при лимфомах.

Европейский консенсус

по применению ритуксимаба в ревматологии

В 2006 г. разработан и в январе 2007 г. опубликован консенсус [35] по применению РТ в широкой клинической практике у больных РА. В конце 2007 г. группа авторитетных европейских экспертов представила обновленную информацию об использовании РТ в ревматологии — последний вариант консенсуса EULAR по биологическим препаратам [36].

Ниже приведены основные положения этих документов, касающиеся лечения РТ.

Показания к применению:

- РТ должен использоваться у больных активным РА, которым показано лечение биологическими аген-

тами и у которых отмечалась неэффективность одного или более блокаторов ФНО α . До назначения РТ целесообразно попытаться оптимизировать терапию БПВП и блокаторами ФНО α в соответствии с рекомендациями национальных руководств. Возможно использование РТ у пациентов с невозможностью назначения блокаторов ФНО α (особенно при наличии лимфомы) и недостаточной эффективностью БПВП. Эффективность РТ у пациентов с непереносимостью блокаторов ФНО α изучена у относительно небольшого количества пациентов.

Обследование до начала лечения:

- физикальный осмотр больного и определение противопоказаний к лечению РТ;
- в клинических исследованиях проводили рентгенографию грудной клетки, но это не является обязательным. По мнению группы экспертов, проведение пробы Манту необязательно. Однако следует помнить, что РТ в основном используется в комбинации с МТ, который может приводить к активации латентного туберкулеза;
- рутинные лабораторные анализы;
- определение уровня IgM. Пациентам с гипогаммаглобулинемией не рекомендовано лечение РТ, поскольку данных о безопасности РТ у них нет;
- тест на гепатит В. По мнению группы экспертов, у пациентов с неактивным гепатитом С лечение РТ возможно без предшествующей профилактической терапии, а у больных с неактивным гепатитом В — только при проведении профилактического антивирусного лечения, так как описаны случаи активации гепатита В.

Введение препарата:

- РТ вводится по 1000 мг курсами по 2 инфузии с интервалом в 2 нед; перед инфузией рекомендовано в/в введение МП 100 мг (для предотвращения инфузионных реакций). Однако в популяции, преимущественно состоящей из пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию традиционными базисными препаратами, также была изучена эффективность более низкой дозы — 500 мг на 1 инфузию. При этом наблюдалось значительное преимущество этой дозы по сравнению с плацебо.

- РТ используется в комбинации с МТ, хотя в исследовании [29] монотерапия РТ не привела к значимому уменьшению эффективности препарата. Данных о применении РТ совместно с другими БПВП, в том числе с блокаторами ФНО α , нет.

Критерии ответа на лечение:

- основная цель — достижение низкой активности РА ($DAS\ 28 < 3,2$) или ремиссии ($DAS\ 28 < 2,6$);
- оценка по валидированным критериям ответа, включая подсчет болезненных и припухших суставов (например, по DAS 28, SDAI и CDAI), и показателям острой фазы ответа (СОЭ, уровень СРБ или оба показателя одновременно);

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- целесообразна общая оценка состояния пациентом и врачом (по ВАШ или 5-балльной шкале), оценка боли (по ВАШ, мм) и функциональная оценка (HAQ);
- в качестве рекомендации — ответ на терапию в виде снижения DAS 28 $>1,2$ должен расцениваться как минимальное улучшение. Низкий уровень активности заболевания — DAS 28 $<3,2$, SDAI <11 или CDAI <10 ;
- цель лечения (желаемый уровень активности заболевания) — максимально возможное улучшение качества жизни и функциональных способностей пациента;
- у большинства больных ответ на терапию определяется через 16 нед после 1-й инфузии.

Повторные курсы проводятся минимум через 24 нед в случаях, когда:

- фиксируется достоверная остаточная активность заболевания (умеренный уровень активности заболевания — DAS 28 $>3,2$, SDAI >11 и CDAI >10);
- наблюдается клиническое ухудшение после адекватного ответа на терапию. Критерии клинического ухудшения формально не определены. Однако, по мнению авторов, клинически значимым ухудшением можно считать повышение на 0,6 балла и более показателя DAS 28 или эквивалентное изменение активности заболевания;
- эффективность лечения может зависеть от наличия РФ, но четких данных об улучшении ответа на терапию РТ в зависимости от наличия РФ не получено.

Побочные эффекты:

- инфузионные реакции (30–35% случаев после 1-го введения, значительно реже после 2-го), тяжелые реакции редки;
- незначительное увеличение числа нетяжелых инфекций, данных о повышении частоты оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза, и солидных опухолей нет.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к РТ и любому коппоненту препарата или к белкам мыши;
- активная тяжелая инфекция (острая или хроническая);
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV

Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);

- безопасность для детей не изучалась;
- беременность. Имеются данные о благополучном завершении беременности у нескольких пациентов, получавших РТ [37], однако контрацепция во время лечения РТ обязательна.

Вакцинация:

безопасность и эффективность иммунизации льюбой вакциной, особенно живыми вирусными вакцинами, после лечения Мабтерой® не изучалась. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 нед до назначения РТ. Вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется при снижении количества В-клеток.

Таким образом, РТ, особенно в сочетании с МТ, является новым активным методом лечения, в частности больных с тяжелым РА, у которых терапия блокаторами ФНО α неэффективна.

Широкое внедрение РТ в клиническую практику дает все больше информации о возможностях лечения активного РА. Данные о применении РТ в клинической практике подтверждаются результатами РКИ. Так, N. Assous и соавт. [38] у 50 больных РА с неэффективностью или непереносимостью блокаторов ФНО α после проведения одного курса лечения РТ (2 введения по 1000 мг) наблюдали ответ на терапию в 82% случаев (умеренный ответ — в 46% и хороший — в 36%, включая 12% случаев клинической ремиссии).

Опубликованы многообещающие результаты первых пилотных исследований по использованию РТ в качестве препарата первого ряда для лечения тяжелого РА, системной красной волчанки и других воспалительных ревматических заболеваний. С. Galarza и соавт. [39] при назначении РТ в качестве первого биологического препарата 21 больному активным, резистентным к терапии иммуносупрессорами РА отметили удовлетворительный эффект в 85% случаев.

РТ уверенно входит в ревматологическую практику и должен занять одно из первых мест в арсенале средств для лечения тяжелых форм РА и других аутоиммунных воспалительных заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Harris E. D. Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277–89.
- Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid Arthritis. *Clin Evid* 2003; 10: 1454–76.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия* 2005; 14(1): 72–5.
- Silverman G.J., Carson D.A. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003 (Suppl. 4): 1–6.
- Nepom G.T. Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1998; 68: 315–32.
- Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205–13.
- Bennett S.R., Falta M.T., Bill J. et al. Antigen-specific T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 255–63.
- Edwards J.C.W., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999; 97: 188–96.
- Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Potential implications for treatment. *BioDrugs* 2001; 15: 73–9.
- Reparon-Schuijt C.C., van Esche W.J.E., van Kooten C. et al. Presence of a population of CD20+, CD38- B lymphocytes with defective proliferative responsiveness in the synovial compartment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2029–37.
- Takemura S., Klimiuk P.A., Braun A. et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167: 4710–18.
- Zhang Z., Bridges S.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 335–53.
- Dömer T., Burmester G.R. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 246–52.
- Shiokawa S., Matsumoto N., Nisimura J. Clonal analysis of B cells in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 12–8.
- Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factors. In: Kelly WN, Rudy S, Sledge CD, Harris ED eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders 1997:241–9.
- Van Zeben D., Hazes J.M.W., Zwinderman A.H. et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1029–35.

17. Lutt J.R., Deodhar A. Rheumatoid arthritis : strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF α antagonists. *Drugs* 2008; 68(5): 591—606.
18. Бурместер Г.-П., Пецутто А. с участием Ульрихса Т. и Айхера А. Наглядная иммунология. БИНОМ. Лаборатория знаний. М.: 2007; 32—44.
19. Anderson D.R., Grillo-Lopez A.J., Varns C. et al. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti CD-20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 705—8.
20. Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G. et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumour targets. *Nat Med* 2000; 6: 443—6.
21. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435—45.
22. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825—33.
23. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 205—11.
24. Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 883—8.
25. De Vita S., Zaja F., Sacco S. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2029—33.
26. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 28—32.
27. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 82—6.
28. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2146—54.
29. Panayi G.S. B Cell-Directed Therapy in Rheumatoid Arthritis - Clinical Experience. *J Rheumatol* 2005; 32 (suppl. 73):19—24.
30. Emery P., Fillipowicz-Sosnowska A., Szczepanski L. et al. Primary analysis of a double-blind placebo-controlled dose ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial). *EULAR* 2005; June 8—11, 2005, Viena, Austria, OP008.
31. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Genovese M.C. et al., for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793—806.
32. Mease P.J., Revicki D.A., Szechinski J. et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35: 20—30.
33. Keystone E., Fleischmann R., Emery P. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis. *Arthritis & Rheum* 2007; 56 (No. 12, December): 3896—908.
34. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan 18 [Epub ahead of print].
35. Smolen S.J., Keystone E.C., Emery P. et al. Consensus Statement on the Use of Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143—150.
36. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl. III): 2—22.
37. Temprano K.K., Bandlamudi R., Moore T.L. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112—21.
38. Assous N., Gossec L., Dieudonné P. et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008; 35: 31—4.
39. Galarza C., Valencia D., Tobon G.J. et al. Should Rituximab be Considered as the First-Choice Treatment for Severe Autoimmune Rheumatic Diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1): 124—8.

Эффективность локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом

Р.М. Балабанова, Т.П. Федина, М.Е. Запрыгаева, О.В. Степанец

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Одним из главных клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) является боль, в основе которой лежит иммуноопосредованное воспаление. В возникновении боли участвуют два механизма: *локальный* (периферический), когда возникает патологический процесс с последующей передачей информации через спинной мозг в таламус и головной мозг, и *центральный*, посредством которого боль осознается и вырабатывается осознанный ответ на болевой сигнал [1].

Воспаление и боль инициируются различными аллогенами, которые возбуждают периферические ноцицепторные рецепторы, в большом количестве представленные в коже, подкожной жировой клетчатке и тканях сустава.

Оптимальной стратегией купирования хронической боли при РА является комплексный подход с использованием патогенетической терапии и симптоматических средств, среди которых ведущее место отводится нестероидным противовоспалительным препа-

ратам (НПВП), действующим на ноцицепторы в периферическом очаге воспаления [2].

Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, участвующего в выработке алгических простагландинов, хотя параллелизм между степенью их ингибиции и анальгетическим эффектом не всегда просматривается. Системный прием классических НПВП приводит к развитию осложнений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особенно высока частота госпитализации у пожилых пациентов с пептической язвой, принимающих НПВП [3].

Появление НПВП нового поколения, преимущественно подавляющих активность провоспалительного фермента ЦОГ 2, отчасти обезопасило терапию у пациентов с факторами риска развития язвы ЖКТ, страдающих артериальной гипертензией и др. При заболевании костно-мышечной системы боль обусловлена не только синовитом, но и растяжением