



**АНТИ-В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ  
В РЕВМАТОЛОГИИ: ПРИМЕНЕНИЕ  
ПО ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ  
ПОКАЗАНИЯМ**

**Сирош О.П.,**

**кандидат медицинских наук доцент**

**Резюме**

Патологическая активация В-лимфоцитов играет ведущую роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, что подтверждает перспективность анти-В-клеточной терапии при данной патологии. Ритуксимаб и белилумаб – наиболее изученные в ревматологии анти-В-клеточные препараты, которые по результатам клинических исследований и данным приме-

нения в реальной клинической практике доказали свою эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** В-лимфоциты, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб, белимумаб

### **Введение**

Современные представления о патогенетических механизмах аутоиммунных ревматических заболеваний свидетельствуют о ведущей роли нарушения В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам в развитии данной патологии. Являясь неоднородной клеточной популяцией, В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве клеток, продуцирующих аутоантитела, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных дендритных клеток, а также осуществлять синтез «провосполительных» цитокинов, например,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, интерлейкина 12, и др. Данная патологическая активация В-лимфоцитов позволяет рассматривать анти-В-клеточную терапию как перспективное направление фармакотерапии не только при классических В-клеточных аутоиммунных заболеваниях, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играют Т-лимфоциты, например, при ревматоидном артрите (РА) [1].

### **Ритуксимаб**

В настоящее время одним из наиболее изученных анти-В-клеточных препаратов является Ритуксимаб (РТМ) – химерное моноклональное антитело к трансмембранному антигену CD20 на поверхности В-клеток [2]. С 1997 г. препарат с успехом применяется для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а с 2006 г. одобрен для терапии РА [3]. Ритуксимаб специфически соединяется с молекулой CD20, оказывая на В-лимфоциты ряд эффектов, среди которых выделяют антителозависимую клеточную цитотоксичность, связанную с активацией комплемента, и стимуляцию апоптоза В-клеток [4]. В результате наблюдается транзиторная, но почти полная (>90%) деплеция (истощение) пула В-лимфоцитов периферической крови [1]. Поскольку CD20 отсутствует на стволовых клетках, «ранних» пре-В-лимфоцитах, а также на плазматических клетках, выраженного угнетения костномозгового кроветворения и нарушения продукции нормальных антител не происходит [4]. В течение 6-10 месяцев после окончания терапии РТМ уровень В-лимфоцитов восстанавливается, но при этом наблюдается длительная репопуляция «наивных» В-клеток, обладающих «новыми» иммунологическими характеристиками по сравнению с В-лимфоцитами, подвергнутыми деплеции, и замедление репопуляции В-клеток памяти [1]. В отличие от других генно-инженерных биологических препаратов РТМ является длительно действующим лекарственным средством. Данный факт подтверждает сохранение эффективности одного курса терапии в течение шести и более месяцев [5].

Анализ литературы свидетельствуют об относительно удовлетворительном профиле безопасности РТМ. Авторы отмечают развитие нетяжелых инфузионных реакций в 2-25% случаях [1], умеренной гипогаммаглобулинемии [6], инфекционных осложнений, поздней отсроченной нейтропении, приступов бронхоспазма у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [1].

Эффективность и безопасность РТМ при РА убедительно доказана по результатам многочисленных клинических исследований [7,8]. РТМ включен в международные (EULAR) рекомендации по лечению РА в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами [9]. Результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований [7,8] свидетельствуют о клинической эффективности РТМ при РА, резистентном к базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, и раннем РА. При этом отмечена тенденция к нарастанию клинического эффекта терапии и торможению рентгенологического прогрессирования процесса на фоне повторных курсов РТМ. Так, по данным общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ), доля пациентов с РА, достигших ремиссии и низкой степени активности заболевания на фоне терапии РТМ в условиях реальной клинической практики, увеличивается при проведении нескольких последовательных курсов лечения и является максимальной после 3-го курса терапии (39,6%). В дальнейшем доля пациентов, достигших «цели лечения», стабилизируется и выходит на «плато» [10].

РТМ является препаратом выбора при лечении РА у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, при сочетании РА с синдромом Шегрена или синдромом Фелти [4]. По данным S. Tarp, et al. (2017) и S. Ramiro, et al. (2017), из всех зарегистрированных для лечения РА генно-инженерных биологических препаратов РТМ имеет самый низкий риск активации латентного туберкулеза.

РТМ вызывает снижение уровня острофазовых показателей: СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А [11]. Клиническая эффективность препарата ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) [12]. По данным Авдеевой А. и др. (2018) высокие исходные уровни данных аутоантител в крови являются предикторами хорошего ответа на терапию. Вместе с тем, эффективность РТМ при РА нельзя объяснить подавлением синтеза РФ и АЦЦП, так как в отличие от РФ, уменьшение концентрации которого на фоне применения РТМ регистрируется в 30-60% случаев, сывороточный уровень АЦЦП под действием препарата, как правило, не изменяется, или понижается незначительно [13].

Получены данные об эффективности низких доз РТМ у пациентов с РА. Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и двух когортных исследований установил, что стандартные (две инфузии по 1000 мг с интервалом в две недели) и низкие (две инфузии по 500 мг) дозы РТМ сравнимы по эффективности и безопасности. Учитывая высокую стоимость биологической терапии, Bredemeier M, et al. (2014) считают необходимым пересмотреть представления о стандартном режиме дозирования РТМ при РА.

В зарубежной литературе встречаются публикации о назначении РТМ с целью первичной профилактики РА у пациентов с высоким риском его развития [14]. По данным Gerlag DM, et al. (2016), в исследовании PRAIRI однократное введение РТМ в дозе 1000 мг статистически значимо замедляло развитие РА у пациентов с артралгиями и положительными аутоантителами (РФ и АЦЦП) в сыворотке крови.

В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения тяжелых форм активного гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС) с целью индукции ремиссии у взрослых пациентов [1]. Согласно Европейским (EULAR/ERA-EDTA) рекомендациям по лечению системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), назначение РТМ у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом показано для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ с поражением жизненно важных органов и нежелательном применении циклофосфана (ЦФ) (рак мочевого пузыря в анамнезе, нежелательная реакция при назначении ЦФ, высокий риск инфекционных осложнений, вирусный гепатит С, репродуктивный возраст пациентки); для индукционной терапии при неэффективности ЦФ; рецидивирующем течении заболевания с поражением жизненно важных органов; поддержания ремиссии в сочетании с низкими дозами ГКС. Данные рекомендации основаны на систематических междисциплинарных обзорах, включающих 1691 публикацию за последние 5 лет, и мнении 21 эксперта из 12 стран [15]. Так, например, по результатам многоцентрового РКИ RAVE, РТМ не уступает по эффективности ЦФ при проведении индукционной терапии и азатиоприну при назначении в качестве поддерживающей терапии [16]. Данные исследования RITUXVAS [17] свидетельствуют, что РТМ сравним с ЦФ по частоте индукции ремиссии у пациентов с тяжелым течением васкулита. Длительное 5-ти летнее наблюдение за пациентами с АНЦА-СВ в РКИ MAINRITSAN продемонстрировало превосходство РТМ над азатиоприном в отношении противорецидивной терапии [18].

Сегодня РТМ не имеет зарегистрированных показаний при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, что, вероятно, связано с отсутствием РКИ. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – наиболее редкая форма АНЦА-СВ, которая, при этом, еще имеет два иммунологических варианта: АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный. Теоретически назначение РТМ более обосновано при АНЦА-позитивном варианте васкулита, однако, имеются публикации A. Fanouriakis, et al. (2015) о высокой эффективности анти-В-клеточной терапии при обоих вариантах заболевания, что, несомненно, требует проведения дальнейших исследований по эффективности и безопасности РТМ при ЭГПА.

### **Белимумаб**

В процессе дальнейшего изучения роли В-клеток в иммунопатогенезе ревматических заболеваний были получены новые данные о цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. Внимание ученых привлек В-лимфоцитарный стимулятор (B lymphocyte stim-

ulator – B<sub>Ly</sub>S), также известный как, В-клеточный активирующий фактор (B cell-activating factor – BAFF), принадлежащий к суперсемейству фактора некроза опухоли. В процессе иммунного ответа B<sub>Ly</sub>S синтезируется различными клетками (макрофагами, моноцитами, дендритными клетками и др.) в виде растворимой формы и связанной с клеточной мембраной. Известно, что биологической активностью обладает только растворимая форма. Взаимодействуя с рецептором (B<sub>Ly</sub>S-рецептор-3 – BR3) на мембране В-лимфоцита, B<sub>Ly</sub>S участвует в регуляции гомеостаза преиммунных В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза, что, в конечном итоге, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантителопродуцирующих В-клеток [1]. По данным Stohl W, et al. (2003) и Petri M, et al. (2008), увеличение концентрации B<sub>Ly</sub>S в сыворотке крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), коррелирует с концентрацией антител к двуспиральной ДНК и динамикой активности заболевания. Данный факт явился основанием для разработки нового класса лекарственных препаратов – ингибиторов B<sub>Ly</sub>S.

Белимумаб (БЛМ) – первый анти- B<sub>Ly</sub>S-препарат, зарегистрированный FDA в 2010 г. для лечения СКВ [19]. Он представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 $\lambda$ ), которые блокируют взаимодействие растворимой формы B<sub>Ly</sub>S с клеточным рецептором В-лимфоцитов, что приводит к подавлению синтеза аутоантител [1]. По результатам РКИ и данным применения препарата в реальной клинической практике БЛМ был зарегистрирован для лечения СКВ с высокой иммунологической активностью, с высокой и средней степенью активности заболевания без поражения почек и ЦНС. БЛМ эффективно подавляет активность СКВ, обеспечивая достижение ремиссии или низкой степени активности заболевания. Блокируя повышение концентрации B<sub>Ly</sub>S в сыворотке крови при снижении дозы ГКС, БЛМ позволяет с минимальным риском развития обострения СКВ снизить дозу препарата, а у части пациентов даже отменить прием ГКС [20], тем самым способствуя снижению риска развития необратимых органных повреждений [1].

Важная роль В-лимфоцитов в иммунопатогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и узкий круг ревматической патологии, имеющей в настоящее время зарегистрированные показания для назначения анти-В-клеточной терапии, вполне закономерно объясняют сохранение интереса к дальнейшему изучению данной биологической терапии. Так, например, в реальной клинической практике применение off-label препарата РТМ широко используется при многих ревматических заболеваниях: первичном синдроме Шегрена, СКВ, системном склерозе, идиопатических воспалительных миопатиях, антифосфолипидном синдроме, криоглобулинемическом васкулите, IgA-ассоциированном васкулите, IgG4-связанном заболевании, синдроме Гудпасчера. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности монотерапии БЛМ при первичном синдроме Шегрена. Большой интерес вызывает комбинированная терапия РТМ и БЛМ при СКВ. В литературе имеются единичные сообщения об успешном применении «двойная анти-В-клеточная терапия» при первичном синдроме Шегрена и АНЦА-СВ. Проведение в настоящее время нескольких исследований, посвященных изучению

эффективности РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях, [1] может свидетельствовать о хороших перспективах анти-В-клеточной терапии.

### Литература

1. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(Прил. 1):3-40.
2. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. Blood. 1994;83:435-45.
3. Насонов ЕЛ. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с.
4. Королев МА, Убшаева ЮБ, Банщикова НЕ и др. Результаты исследования эффективности и безопасности немедического переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА). Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):663-672.
5. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Черкасова МВ и др. Динамика субпопуляций лимфоцитов, CD4+CD25+CD127-Т-регуляторных клеток у больных ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия). Современная ревматология. 2020;14(2):20-26
6. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J Autoimmun. 2015;57:60-5.
7. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA). Ann Rheum Dis. 2010;69:1629-35.
8. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). Rheumatology. 2010;49:1683-93.
9. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-699.
10. Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274-279.
11. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303.
12. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):329-36.
13. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14-21

## **Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ**

14. 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.

15. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2016-209133.

16. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013;369(5):417-27.

17. 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.

18. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1150-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-21

19. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-288.

20. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 020;58(1):5-14.