

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Е.В. Митенко<sup>2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>2</sup>, С.И. Валиева<sup>2</sup>, Р.В. Денисова<sup>2</sup>, Т.В. Слепцова<sup>2</sup>, К.Б. Исаева<sup>2</sup>, Е.Л. Семикина<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, А.Н. Фетисова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным идиопатическим артритом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 08.05.2012 г., принята к печати: 04.07.2012 г.

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения системного варианта ювенильного идиопатического артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами, включая пульс-терапию метотрексатом и комбинированное лечение метотрексатом и циклоспорином. Описано успешное применение химерных антител к CD20 на В лимфоцитах — ритуксимаба — в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в виде внутривенных инфузий 1 раз в нед в течение 4 нед. У ребенка был проведен 1 курс лечения ритуксимабом. К 12-й нед от начала лечения купировались экстраартикулярные проявления болезни и островоспалительные изменения в суставах, значительно вырос объем движений в пораженных суставах. Через 22 нед препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии, длительность которой составляет 2,5 года.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, ритуксимаб.

Воспалительные ревматические болезни относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Одним из часто встречающихся и тяжелых ревматических заболеваний у детей является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Иммуное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, полиорганной недостаточности, деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [1].

Достижение контроля над течением болезни представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития. Контроль над течением ЮИА подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль над системными проявлениями болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с болезнью. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляют требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [2].

E.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, E.V. Mitenko<sup>2</sup>, T.M. Bzarova<sup>2</sup>, S.I. Valieva<sup>2</sup>, R.V. Denisova<sup>2</sup>, T.V. Sleptsova<sup>2</sup>, K.B. Isaeva<sup>2</sup>, E.L. Semykina<sup>1, 2</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, A.N. Fetisova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

## Experience of rituximab use in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis

The article presents a case of early onset and severe systemic form of juvenile idiopathic arthritis refractory to classical immunosuppressive therapy, including pulse therapy with methotrexate and combined therapy with methotrexate and cyclosporine. There is described the successful use of chimeric antibodies to CD20 on B lymphocytes — Rituximab — a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> of body surface in the form of intravenous infusions of 1 time per week for 4 weeks. The child has got one course of treatment with rituximab. By the 12th week of treatment the extraarticular disease manifestations and acute inflammatory changes in the joints stopped, the range of motion in affected joints significantly increased. 22 weeks later the drug induced the development of clinical and laboratory remission, the duration of which is 2.5 years.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, rituximab.

В связи с вышеизложенным актуальным является поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного идиопатического артрита. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем.

#### Представляем клинический случай.

Больная А., возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2009 г. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 21 нед, гестоза III триместра, срочных родов. Масса при рождении составила 3770 г, длина тела 54 см. Из родильного дома девочка была выписана домой. С 6 мес ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту с 2007 г. положительная, в 2009 г. девочка обследована фтизиатром, поставлен диагноз «Инфицированность микобактериями», в проведении противотуберкулезного лечения не нуждалась. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции с возраста 2 лет, в 3 года — острый бронхит, с 3,5 лет — 3 эпизода острого гнойного конъюнктивита. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в марте 2009 г. в возрасте 3 лет, когда без провоцирующего фактора появилась болезненность в суставах нижних конечностей. Через 1 нед отмечено повышение температуры тела до 38,0°C, сохраняющееся в течение 1 мес. Боли в суставах ног усиливались на высоте лихорадки. Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ 50 мм/ч, уровень Hb 107 г/л, число лейкоцитов  $20 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор (РФ) отрицательный. Девочке исключались гемобластозы (проведена пункционная биопсия костного мозга), инфекционные заболевания — сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез, хламидиоз, микоплазмоз, малярия, цитомегаловирусная, Эпштейна–Барр вирусная, герпетическая инфекции. Получала антибактериальные, противовирусные препараты, инфузии внутривенного человеческого иммуноглобулина. Однако, на фоне проводимой терапии состояние девочки ухудшалось, подъемы температуры тела стали выше — до 39,0°C, сохранялась болезненность в левом коленном и левом голеностопном суставах. К терапии были добавлены нестероидные противовоспалительные препараты. В мае 2009 г. на теле ребенка появились пятнисто-папулезные высыпания, нестойкие, купирующиеся самостоятельно на фоне нормализации температуры тела, а также припухлость, боль и ограничение движений в правом голеностопном, мелких суставах правой кисти, боль и скованность движений в шейном отделе позвоночника. Специалистами по месту жительства был выставлен диагноз «Юношеский ревматоидный артрит, системный вариант», проводилось лечение глюкокортикоидами для внутривенного введения с умеренным кратковременным эффектом.

Впервые в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН ребенок поступил в июне 2009 г., через 4 мес от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как крайне тяжелое за счет лихорадки до 38,6°C, признаков хронической интоксикации, полиартикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия, лимфаденопатия, умеренная гепатоспленомегалия.

В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренный и шейный отдел позвоночника. Отмечалось ограничение функциональной активности больной: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не ходила, не садилась на корточки, пальцы в кулаки не собирала, самостоятельно себя не обслуживала. В клиническом анализе крови: Hb 83 г/л, число лейкоцитов —  $24,2 \times 10^9$ , тромбоцитов —  $832 \times 10^9$ /л, СОЭ 73 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG 1720 мг% (норма 823–869), IgM 338 мг% (норма 90–111), IgA 200 мг% (норма 67–73), СРБ 5,0 мг% (норма до 0,8). Со стороны внутренних органов — гепатомегалия. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом» (M08.2 по МКБ-10).

В данной ситуации целесообразно было применение монотерапии метотрексатом. Однако, нами был ожидаем недостаточный эффект монотерапии в стандартных дозах ( $10\text{--}15 \text{ мг/м}^2$  в нед), так как, по данным большинства авторов, наибольшая эффективность невысоких доз препарата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени при полиартикулярном, варианте ЮИА [3–8]. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ювенильного идиопатического артрита как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [3–8].

Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ювенильного артрита (системные проявления, генерализованный суставной синдром, высокую иммунологическую активность), а также накопленный в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН опыт терапии больных системным артритом, нами была начата пульс-терапия метотрексатом в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в нед. Было проведено 8 внутривенных инфузий препарата. Нежелательные явления на фоне терапии не зарегистрированы. Через 4 нед от начала терапии состояние ребенка оставалось тяжелым: продолжала лихорадить, рецидивировали высыпания, нарастали изменения в суставах, персистировали высокие лабораторные показатели активности. К терапии был добавлен циклоспорин в дозе 4 мг/кг массы тела в сут. На фоне комбинированного лечения метотрексатом в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в нед и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сут отмечена умеренная положительная динамика в виде купирования высыпаний, снижения интенсивности лихорадки, уменьшения боли в пораженных суставах, снижения числа лейкоцитов до  $13,5 \times 10^9$ /л. Однако, сохранялся полиартикулярный суставной синдром, анемия (уровень гемоглобина 87 г/л), тромбоцитоз до  $753 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 58 мм/ч.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая пульс-терапию метотрексатом и комбинированное лечение метотрексатом и циклоспорином. В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от глюкокортикоидов для внутривенного введения у этого ребенка свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего будет недостаточно эффективен, а с дру-

гой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита [9]. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента был высокий риск развития низкорослости, учитывая такие неблагоприятные факторы, как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант болезни, полиартикулярное поражение суставов, высокую активность болезни [9].

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от назначения преднизолона *per os* и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд., Швейцария). Выбор данного препарата был неслучайным.

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов.

В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ювенильного идиопатического артрита играют именно В лимфоциты. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) и интерлейкин (IL) 1, наряду с секрецией IL 6 и IL 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В-клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [10–12]. В лимфоциты играют важную роль в иммунном ответе и не являются только пассивными реципиентами сигналов, способствующих дифференцировке антителопродуцирующих плазматических клеток. Обнаружено, что наряду с традиционной ролью антиген-презентирующих клеток и предшественников антителопродуцирующих плазматиков В клетки регулируют функции антиген-презентирующих клеток и Т лимфоцитов, способствуют высвобождению цитокинов и образуют пары рецептор-лиганд, что ранее считалось функцией исключительно других типов клеток [13–15].

Многие этапы участия В клеток в патогенезе ювенильного идиопатического артрита и их критическая роль подтверждаются клиническим улучшением течения заболевания после проведения специфического подавления В-клеточной популяции CD20+ аутоантителами [16].

Лечение препаратом ритуксимаб вызывает селективное уменьшение популяции CD20+ В клеток, от ранних (пре-В клеток) до зрелых, сохраняя при этом другие клеточные линии, стволовые, про-В клетки и плазматциты [17]. Терапевтическое значение такой селективности состоит в том, что популяция стволовых клеток не уменьшается. Таким образом, не прекращается восстановление В клеток и сохраняется секреция иммуноглобулинов плазматцитами, в результате происходит селективное подавление клеток-эффекторов без иммуносупрессии [17].

В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибиторами TNF  $\alpha$  [17–24]. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность. Ритуксимаб достоверно эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом: он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных [25]. Результаты многоцентро-

вых двойных слепых исследований показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы [26]. Данных о применении ритуксимаба в детской ревматологической практике очень мало [27].

Нами было проведено исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у 45 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита. Результаты исследования показали, что препарат обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных системным и суставным вариантами ювенильного идиопатического артрита, торпидными к терапии инфликсимабом и стандартным противоревматическими препаратами. Терапия ритуксимабом индуцировала ремиссию системных проявлений, снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации. У 52% больных через полгода препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии [28–30].

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больной А. в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на введение в нед по схеме 0–1–2–3-я нед. Назначение препарата было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Первое введение было проведено 14.10.2009 г. До начала терапии ритуксимабом состояние девочки расценивалось как крайне тяжелое (рис. 1А): отмечалась лихорадка до 38°C, длительная (в течение 4–5 ч) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы; ребенок самостоятельно не мог вставать с постели. На коже груди, живота, спины — пятнисто-папулезная сыпь. Пальпировались единичные подчелюстные, переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные, размером до 1,0–1,5 см. В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно во все отделы, хрипы не выслушивались. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, верхняя — 2-е ребро, левая — на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. ЧСС 120 ударов в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД на левой руке 90/50 мм рт. ст. Аппетит плохой. Язык обложен беловатым налетом. Живот обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +2,0 см от края реберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. Выявлялась выраженная припухлость, болезненность и ограничение движений в коленных (рис. 1Б), лучезапястных суставах (рис. 1В), ограничение подвижности в тазобедренных суставах (рис. 1Г). Также выявлена припухлость и умеренная болезненность грудино-ключичных сочленений и мелких суставов кистей. Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни в клиническом анализе крови: Hb 93 г/л, число лейкоцитов —  $20,9 \times 10^9$ , тромбоцитов —  $656 \times 10^9$ /л, СОЭ 57 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG 2190 мг% (норма 823–869), IgM 375 мг% (норма 90–111), IgA 242 мг% (норма 67–73), СРБ 5,84 мг% (норма до 0,8). Побочных реакций на введение препарата не было.

**Рис. 1.** Больная А., 6 лет, длительность болезни 4 года. До назначения терапии ритуксимабом

**А.** Общий вид больной до назначения ритуксимаба



**Б.** Припухлость коленных суставов до назначения ритуксимаба



**В.** Функциональная способность и болезненность в лучезапястных суставах до назначения ритуксимаба



**Г.** Функциональная способность в тазобедренных суставах до назначения ритуксимаба



Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после первого введения в состоянии ребенка отметилась явная положительная динамика: купировались лихорадка, артралгии; уменьшились утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах; значительно вырос объем движений во всех группах суставов, нормализовались размеры печени. Снизилась активность заболевания в клиническом анализе крови: Нб 108 г/л, число лейкоцитов —  $8,58 \times 10^9$ /л, тромбоцитов —  $397 \times 10^9$ /л, СОЭ 3 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG 1510 мг% (норма 823–869), IgM 227 мг% (норма 90–111), IgA 143 мг% (норма 67–73), СРБ 1,05 мг% (норма до 0,8).

К 12-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. В клиническом анализе крови: Нб 129 г/л, число лейкоцитов —  $6,72 \times 10^9$ , тромбоцитов —  $226 \times 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG 978 мг% (норма 823–869), IgM 143 мг% (норма 90–111), IgA 116 мг% (норма 67–73), СРБ отрицательный.

Через 22 нед от начала лечения ритуксимабом состояние девочки оставалось удовлетворительным, системные проявления не рецидивировали, суставной синдром был вне обострения. Девочка продолжала получать комбинированную терапию метотрексатом в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в нед и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сут.

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию CD 19+ и CD 20+ лимфоцитов крови. До начала терапии ритуксимабом доля CD 19+ В лимфоцитов крови составляла 22% общего числа лимфоцитов, CD 20+ — 16% (норма 6–23%, по данным клинко-гематологической лаборатории ФГБУ «НЦЗД» РАМН). Через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (0 и 2% клеток, соответственно). Через 22 нед уровень В лимфоцитов в периферической крови был ниже нормальных значений (4 и 5%, соответственно).

Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD 19+ и CD 20+ В клеток в перифе-

**Рис. 2.** Больная А., 6 лет, через 2,5 года после одного курса терапии ритуксимабом

**А.** Общий вид больной на фоне лечения ритуксимабом



**Б.** Функциональная способность в коленных и тазобедренных суставах на фоне лечения ритуксимабом



**В.** Функциональная способность в локтевых, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей на фоне лечения ритуксимабом



рической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния девочки (купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах), так и выраженного снижения лабораторных показателей активности болезни. Развитие клинико-лабораторной ремиссии, а также низкий уровень В лимфоцитов в периферической крови послужили основанием отказаться от повторного введения ритуксимаба.

К маю 2012 г. состояние девочки остается удовлетворительным, в течение 2,5 лет сохраняется клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Системные проявления не рецидивировали, суставной синдром был вне обострения, лабораторные показатели активности оставались в пределах нормальных значений. Значительно выросло качество жизни пациентки и ее родителей.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое прогрессирующее течение системного варианта ювенильного идиопатического артрита, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности и торпидностью к традиционной

противоревматической терапии, включая пульс-терапию метотрексатом и комбинированное лечение метотрексатом и циклоспорином.

В свою очередь, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 на В лимфоцитах — было оправданным. Первый же курс лечения ритуксимабом индуцировал у ребенка снижение активности болезни до 0-й степени, обеспечил купирование суставного синдрома, полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, лекарственную ремиссию заболевания длительностью более 2,5 лет (рис. 2А–В). Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от назначения преднизолона для перорального приема.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что ритуксимаб является перспективным препаратом для лечения детей с тяжелым системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, характеризующимся рефрактерностью к традиционной противоревматической терапии, и может служить альтернативой глюкокортикоидной терапии у таких детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. Oxford University Press. 2006. 456 p.
2. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. Elsevier Saunders. 2005.
3. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Веди. 2007. 359 с.
4. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни». Москва. 2002; 5: 127.
5. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 13 (1): 113–118.
6. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294 (13): 1671–1684.
7. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Reumatizam*. 2002; 49 (1): 20–24.
8. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 1999; 135 (3): 316–320.
9. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
10. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 883–888.
11. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2673–2677.
12. Oligino T.J., Dalrymple S.A. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5 (Suppl. 4): 7–11.
13. Edwards J.C., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology*. 1999; 97: 188–196.
14. Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. *Bio-Drugs*. 2001; 15: 73–79.
15. Zhang Z., Bridges S.L. Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001; 27: 335–353.
16. Насонов Е. Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб). *Русский медицинский журнал*. 2006; 4 (25): 1–4.
17. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience. *J Rheumatol*. 2005; 73 (Suppl.): 19–24.
18. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 205–211.
19. De Vita S., Zaja F., Sacco S. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2029–2033.
20. Kramrn H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. 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.
21. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 82–86.
22. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2146–2154.
23. Pugh-Bernard A.E., Silverman G.J., Cappione A.J. et al. Regulation of inherently autoreactive VH4–34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance. *J Clin Invest*. 2001, 108: 1061–1070.
24. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med*. 2005; 350: 2572–2581.
25. Насонов Е. Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. терапия*. 2006; 1–5: 55–58.
26. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1390–1400.
27. Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment option. *Expert Opin. Pharmacother*. 2006; 7 (4): 387–399.
28. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Семикина Е. Л., Акулова С. С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (6): 96–100.
29. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников/под общей редакцией академика РАМН, профессора А. А. Баранова. Москва. 2007. С. 325–339.
30. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (2): 22–30.