

Л. Б. Филатов, А. В. Пивник

РИТУКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЦИТОПЕНИЙ

Обзор литературы

**Консультативно-диагностический центр, Екатеринбург,
Институт усовершенствования врачей ФГУ “Национальный медико-
хирургический центр им. Н. И. Пирогова Росздрава”, Москва**

Ключевые слова: Ритуксимаб (Мабтера, анти-CD20 моноклональные антитела) в лечении ИТП, ТТП, АИГА

В последние годы ритуксимаб стал применяться при аутоиммунных процессах [1–3]: ревматоидный артрит [4, 5], болезнь Шёгрена [6, 7], системная красная волчанка (СКВ) [8, 9], антифосфолипидный синдром [10, 11], аутоиммунные цитопении [12–14] и т.д. Механизм действия ритуксимаба при аутоиммунных болезнях основан не только на уменьшении количества В-лимфоцитов и уровня IgG, но также на снижении экспрессии CD40 и CD80 на В-лимфоцитах, что тормозит активацию Т-лимфоцитов [15]. Ритуксимаб может индуцировать элиминацию аутореактивных Т-лимфоцитов и восстанавливать ауто толерантность [16].

РИТУКСИМАБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ИТП)

Частота ИТП – 58–66 случаев в год на млн. взрослого населения в США, аналогичные данные в Европе [17]. Показатель смертности от кровотечения у пациентов с ИТП, по разным данным, – 0,4%–1,6% [18]. При рефрактерной ИТП летальность за 10-летний период течения болезни достигает 10% [19].

Сравнительная характеристика препаратов и методов, используемых для лечения рефрактерной/ рецидивирующей ИТП. –Данные об эффективности некоторых препаратов в качестве первой линии терапии ИТП проанализированы в обзоре *R. Stasi* и *D. Provan* (2004): кортикостероиды – 66%, долгосрочный ответ – 16%; внутривенный иммуноглобулин – 75%; анти-D иммуноглобулин – 70%. Обобщены сведения о результативности спленэктомии: ответ – 80% больных, полный ответ (количество тромбоцитов более $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) – около 75%, долгосрочный ответ – 64%. Приведены собственные данные *R. Stasi* и *D. Provan* о длительной ремиссии в группе из 62 человек, ответивших на спленэктомию: около 60% пациентов оставались в ремиссии 10 лет [20].

D.B. Cines и *J.B. Bussel* (2005) отмечают, что у 30–40% пациентов с ИТП вследствие неэффективной спленэктомии или возникшего после неё рецидива количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Большинство рецидивов после спленэктомии развивается в течение первых двух лет, но и позже у части пациентов болезнь может рецидивировать [21].

Изучая различные варианты лечения больных с рефрактерной после спленэктомии ИТП, *S.K. Vesely* с соавторами (2004) пришли к выводу, что наиболее перспективными препаратами, прежде всего, с точки зрения получения полного ответа, являются: азатиоприн (178 человек, общий ответ – 73%: полный ответ – 18%, частичный – 55%), циклофосфамид (131 человек, общий ответ – 65%: полный ответ – 31%, частичный – 34%) и ритуксимаб (89 человек, общий ответ – 65%: полный ответ – 26%, частичный – 39%) [22].

Эффективность лечения ритуксимабом рефрактерной/ рецидивирующей ИТП. – Эффективность стандартного режима. – В ходе мета-анализа 15 исследований (в каждом – более 5 пациентов), выполненного *J. Ramnarayan* с коллегами (2006), была определена эффективность стандартного режима лечения ритуксимабом (375 мг/м^2 1 раз в неделю – 4 инъекции) пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ИТП (299 человек). Общий ответ был получен у 55% пациентов (полный ответ – у 38%, частичный – у 17%). Повторное лечение ритуксимабом было проведено у 12 больных, у 58,3% пациентов достигнут второй полный ответ продолжительностью от 6 месяцев до 4 лет [23].

Эффективность малых доз ритуксимаба при лечении рефрактерной ИТП. – *F. Zaja* с соавторами (2007) представили данные о 28 пациентах с хронической ИТП, получавших ритуксимаб в фиксированной дозе по 100 мг 1 раз в неделю 4 раза. Общий ответ был получен у 75% больных, полный ответ – у 43%. Медиана времени до ответа (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) – 31 день, до полного ответа (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) – 44 дня. Рецидив развился у 7 человек из 21 (33%), медиана наблюдения составила 11 месяцев. При сравнении первичного (краткосрочного) и среднесрочного ответа при лечении стандартными дозами ритуксимаба в историческом контроле с результатами исследования различия не были выявлены. Но при терапии малыми дозами ритуксимаба требовалось больше времени для достижения эффекта [24].

Эффективность одной инфузии ритуксимаба при рефрактерной ИТП. – *E. Tanaka* с соавторами (2006) описали 5 пациентов с рефрактерной ИТП, лечение которых состояло из одного введения ритуксимаба (375 мг/м^2). Ответ на терапию был получен у всех больных, у 3 человек ремиссия сохраняется в течение года. Авторы предполагают, что однократное введение ритуксимаба может быть эффективно у части пациентов с рефрактерной ИТП [19].

Лечение ритуксимабом рефрактерной ИТП после спленэктомии. –

Результаты лечения ритуксимабом пациентов с рефрактерной ИТП после спленэктомии (41 человек, 8 исследований) были изучены в обзоре *S.K. Vesely* с соавторами. В целом в группе больных с количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ общий ответ на лечение ритуксимабом был получен у 58,5% пациентов (полный ответ – 24,4%, частичный – 34,1%, нет ответа – 41,5%) [22].

Ритуксимаб и спленосберегающая стратегия. – ***Осложнения после спленэктомии.*** – В обзоре *K. Kojouri* с соавторами (2004) приведены данные о смертности и осложнениях после лапароскопической спленэктомии (0,2% и 9,6%, соответственно) и открытой спленэктомии (1% и 12,9%) [18].

По сведениям *S. Kumar* с соавторами (2002), риск смерти от сепсиса после спленэктомии достигает 0,7% (1 человек из 140 пациентов) [25].

R. Stasi и *D. Provan* опубликовали данные об осложнениях после спленэктомии в группе из 78 пациентов: гибель после операции – 1,3% (1 человек погиб от цитомегаловирусной инфекции), ранние послеоперационные осложнения, обусловившие продолжительную или повторную госпитализацию – 25,6% (20 пациентов из 78 человек), поздние осложнения – 5,3% (4 человека) [20].

J.E.A. Portielje с соавторами (2001) представили сведения о послеоперационных осложнениях, как выявленных в ходе обзора результатов лечения 169 пациентов после открытой спленэктомии (ранние осложнения – 22%), так и полученных благодаря анализу собственных данных (ранние осложнения – 26%, поздние – 5%). Установлено, что у пациентов старше 65 лет осложнения возникают в 2 раза чаще. Приведены также данные *F. Rodeghiero* с соавторами о развитии пневмококкового сепсиса у 2 пациентов из 133 (1,5%) в течение 8-летнего периода наблюдения [26].

Развитие у значительной части больных рецидива после проведения спленэктомии, риск возникновения послеоперационных осложнений, гибели пациента обуславливает поиск путей, позволяющих отказаться от спленэктомии как метода лечения ИТП.

Ритуксимаб как средство предотвращения спленэктомии. – Проводятся исследования, направленные на изучение возможности использования ритуксимаба для предотвращения спленэктомии у пациентов с хронической ИТП. *B. Godeau* с соавторами (2006) в рамках многоцентрового проспективного исследования оценивали безопасность и эффективность ритуксимаба у взрослых кандидатов на спленэктомию. В изучаемую группу вошли 60 пациентов с хронической ИТП (средняя продолжительность ИТП – 4,8 года) и с количеством тромбоцитов – $30 \times 10^9/\text{л}$. Терапия у 59 пациентов из 60 (у одного человека после второй инфузии препарата диагностирована обратимая сывороточная болезнь) состояла из 4 инфузий ритуксимаба. Лечение ИТП другими препаратами было прекращено. Были получены следующие результаты: общий ответ достигнут у 40% пациентов, полный ответ (количество тромбоцитов – $150 \times 10^9/\text{л}$) в течение года сохранялся у 30% больных, частичный ответ (количество тромбоцитов – $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) – у 10%. Исследователи считают, что ритуксимаб, обеспечивая существенный и продолжительный ответ у 40% больных, может быть безопасным элементом стратегии предотвращения спленэктомии у пациентов с хронической ИТП [27].

V. Dabak с соавторами (2007) выполнили ретроспективное исследование эффективности ритуксимаба в качестве второй линии терапии при ИТП у 29 пациентов. Лечение проводили в течение года от начала болезни. Общий ответ был достигнут у 69% больных: полный ответ (количество тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$ в течение года) был получен у 62%, частичный ответ (количество тромбоцитов $>50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ в течение года) – у 7%. Средняя продолжительность периода до ответа на терапию составила 5 недель. Короткий ответ был получен у 3 человек, им была назначена другая терапия. *V. Dabak* с коллегами делают вывод о возможности получения длительного ответа у значительной части пациентов и отказа от спленэктомии благодаря ритуксимабу [28].

Ритуксимаб при лечении первичной ИТП. – Получены предварительные данные (итальянского) многоцентрового проспективного рандомизированного исследования (2007) первичных пациентов с ИТП, сравнивающего эффективность одного курса дексаметазона (40 мг 4 дня) с результативностью

курса, включающего дексаметазон (40 мг 4 дня) и ритуксимаб (4 введения по 375 мг/м² в 7^{-ой}, 14^{-ый}, 21^{-ый}, 28^{-ой} дни). Анализ показал частоту общего и полного ответа: в первой группе (24 человека) – 62,8% и 42%, соответственно; во второй группе (26 человек) – 69% и 61%. Статистически достоверных различий не установлено. Но при оценке результатов терапии через 6 месяцев после окончания лечения частота сохраняющегося ответа (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) оказалась существенно выше во второй группе больных – 81% – по сравнению с первой – 29%. Токсичность терапии в группах была одинаковой [29].

Индикаторы ответа на лечение ритуксимабом. – В ряде работ не были определены клинические и лабораторные параметры, которые могли бы выступить в качестве факторов прогноза:

1. результативности ритуксимаба при лечении ИТП (анализировалось влияние: возраста [30, 31], пола [30, 31], спленэктомии [30], количества тромбоцитов [31], количества применяемых режимов лечения до терапии ритуксимабом [31], элиминации В-лимфоцитов [32];

2. продолжительности ответа на препарат (изучалось влияние: возраста, пола, спленэктомии, времени восстановления количества тромбоцитов до уровня, превышающего $30 \times 10^9/\text{л}$ [33]).

Спленэктомия. – В обзоре, выполненном *J. Ramanarayanan* с коллегами (2006), в результате анализа 5 исследований (126 пациентов) выявлен более высокий показатель полного ответа у пациентов после спленэктомии (62%), чем у больных, не подвергшихся спленэктомии [23].

Спленэктомия + количество тромбоцитов. – Представленные в обзоре *S.K. Vesely* с соавторами данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов после спленэктомии с количеством тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ общий ответ на лечение ритуксимабом составил 65,7% (полный ответ – 22,8%, частичный – 42,9%), не было ответа – 34,3%; в группе больных с количеством тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ общий ответ был выше – 84,6% (полный ответ – 38,5%, частичный – 46,1%), не было ответа у 15,4% пациентов [22].

Продолжительность ИТП до лечения ритуксимабом. – *V. Patel* с соавторами (2006) получили материалы, свидетельствующие о влиянии продолжительности периода от момента диагностики до начала лечения ритуксимабом на эффективность препарата. У пациентов с ремиссией более 3 лет длительность болезни до начала лечения ритуксимабом была значительно меньше (медиана продолжительности ИТП – 39 недель), чем у тех больных, у которых ответ на терапию сохранялся от 1 года до 3 лет (медиана продолжительности ИТП – 176 недель), $p < 0,001$. Однако, не был выявлен период, в течение которого целесообразно назначать ритуксимаб [33].

Данные *M. Medeot* с соавторами (2008) позволили сделать вывод о том, что более короткий интервал от момента диагностики болезни до начала терапии ритуксимабом является индикатором лучшего ответа [34].

N. Cooper с коллегами (2004) сообщили, что продолжительность ИТП более 15 лет ассоциируется с плохим ответом на лечение ритуксимабом [31].

Возраст. Наиболее важным фактором, связанным с ответом на терапию в историческом исследовании группы из 15 пациентов, проведённом *S.M. Sanal* с коллегами (2004), был возраст – более молодой возраст ассоциировался с лучшим ответом. Средний возраст пациентов (10 человек), достигших полной ремиссии – 37,9 г., достигших частичного ответа (3 человека) – 77,7 г., нет ответа (2 человека) – 66,5 г. [35].

Анализ данных о 26 пациентах с рефрактерной/рецидивирующей ИТП, выполненный *M. Medeot* с соавторами (2008), подтверждает вывод о молодом возрасте больных ИТП как индикаторе лучшего ответа на лечение ритуксимабом [34].

В обзоре *M. Franchini* с коллегами (2006) не выявлено существенное различие в результатах лечения ритуксимабом ИТП у детей и взрослых. *M. Franchini* с соавторами проанализировали 19 исследований, описывающих не менее 5 пациентов (1999–2005 гг.), посвящённых лечению больных ИТП ритуксимабом в качестве второй линии терапии: возраст 2–87, количество пациентов – 371, общий ответ – 57,3%, рецидив – 25,1%, продолжающаяся ремиссия

– 44,5%; возраст 16–87 (250 человек, 14 исследований): общий ответ – 58,0%, рецидив – 22,1%, продолжающаяся ремиссия – 47,6%, возраст 2–19, количество пациентов (121 человек, 5 исследований), общий ответ – 57,9%, рецидив – 31,4%, продолжающаяся ремиссия – 39,7% [36].

Время до получения ответа. – Анализ материалов 6 исследований (123 пациента), выполненный *D.M. Arnold* с коллегами (2007), показал среднюю продолжительность периода времени до получения ответа на терапию, она составила 5,5 недель от первого введения ритуксимаба [37].

Долгосрочные результаты применения ритуксимаба при рефрактерной/ рецидивирующей ИТП. – По данным бельгийского многоцентрового исследования (2007), среди пациентов с рефрактерной ИТП, ответивших на терапию ритуксимабом, после одного года наблюдения эффект сохранялся у 83% больных [38].

V. Patel с соавторами изучили группу пациентов, в которую вошёл 31 человек с хронической ИТП с продолжительностью ответа на лечение ритуксимабом более 1 года. В течение пятилетнего периода наблюдения ремиссия сохранилась у 54,8% пациентов, рецидивировали 45,2% больных. Следует подчеркнуть, что 78,6% рецидивов развились в течение 2½ лет после первой инфузии ритуксимаба. В группе пациентов с полным ответом пятилетняя ремиссия сохранялась у 60% больных, в группе с частичным ответом – у 33% [33].

M. Medeot с коллегами оценили пятилетнюю безрецидивную выживаемость в группе из 26 пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ИТП после лечения ритуксимабом по стандартной схеме, она составила 61% [34].

J. Garcia-Chavez с коллегами (2007) анализировали продолжительность ответа на ритуксимаб у больных хронической и рецидивирующей ИТП, было установлено, что в группе (5 человек) с полным ответом на ритуксимаб (количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$) медиана времени ответа составила 54 месяца (15–93 мес.), в группе (5 человек) с частичным ответом (количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$) – 18 месяцев (8–28 мес.) [38a].

Токсичность ритуксимаба при лечении ИТП. – Пациенты с аутоиммунными болезнями, включая ИТП, особенно предрасположены к побочным реакциям, связанным с введением ритуксимаба. Большинство побочных эффектов возникает после первой инфузии препарата (озноб, лихорадка, гипотензия, бронхоспазм).

D.M. Arnold с соавторами оценили токсичность лечения ритуксимабом в группе из 306 пациентов (29 исследований, включающих анализ даже менее 5 пациентов): лёгкие и средние побочные эффекты – 21,6%, в том числе: инфузионные реакции – 17,97%, тяжёлые или жизнеугрожающие события – 3,7% пациентов, погибли 2,9% пациентов (9/306). Причинами смерти были: дыхательная недостаточность через 6 дней после введения ритуксимаба у 71-летней женщины с тяжёлым хроническим респираторным заболеванием; пневмония через 13 недель после лечения ритуксимабом у 73-летнего мужчины с тяжёлым хроническим обструктивным заболеванием лёгких; кровоизлияние в ЦНС менее чем через неделю после лечения ритуксимабом; геморрагические осложнения в рамках 3 недель лечения ритуксимабом; инфекция; кровотечение и множественная инфекция; лёгочная эмболия через два дня после хирургического дренирования абсцесса печени и 4 месяца после лечения ритуксимабом; печёночная недостаточность через 4 месяца после повторного лечения ритуксимабом; гибель от неизвестной причины в течение 3 недель после лечения ритуксимабом [37].

Частота развития сывороточной болезни после введения ритуксимаба при аутоиммунных болезнях, по данным *C.M. Bennet* с соавторами (2006), выше, чем при лечении ритуксимабом лимфом; у детей частота развития осложнения достигает 12%. [39].

По сведениям *C. Burton* с соавторами (2003) [40] и *R. Swords* с коллегами (2004) [41], старший возраст пациента может увеличивать риск развития интерстициального пневмонита.

В исследовании *A. Hanbali* с соавторами (2006), в группе из 32 пациентов с позитивной HBV серологией (монотерапия ритуксимабом – 14 человек, ри-

туксимаб в сочетании с химиотерапией – 18) были получены следующие данные: частота печёночной недостаточности – 15,6% пациентов, репликация вируса гепатита В и биохимический гепатит – 19%. Медиана момента начала поражения печени – 6,2 месяца после терапии ритуксимабом, исключая 2 пациентов (через 21 месяц и 36 месяцев после терапии) [42].

Стоимость лечения. – Ритуксимаб – дорогой препарат по сравнению с другими методами лечения ИТП. Однако, согласно данным *J.I Pérez-Calvo* с соавторами (2005), за счёт уменьшения периода госпитализации и сокращения количества визитов в клинику больного с рефрактерной ИТП ритуксимаб позволяет уменьшить прямые расходы на лечение на 50% [43].

ЛЕЧЕНИЕ РИТУКСИМАБОМ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ТПП)

Частота возникновения ТПП в США: 4–11 случаев в год на миллион жителей [44]. По данным Регистра штата Оклахома (США), частота идиопатической ТПП составляет 4,46 сл. в год/млн. жителей [45]; соотношение же идиопатической и вторичной формы ТПП в структуре приобретённой ТПП, например, в Регистре Японии – 50,7% и 49,3% [46].

Отсутствие эффекта (персистирующая тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) или повышенный уровень лактатдегидрогеназы) после 7 дней базисной терапии (плазмазамена (ПЗ) – 40–60 мл/кг массы в сутки в сочетании с глюкокортикостероидами) рассматривается как рефрактерность [47] и является показанием для добавления к базисной иммуносупрессивной терапии. Частота рефрактерности к базисной терапии – 25–48% [48].

Частота развития рецидива ТПП – 11%–36% больных, достигших полной ремиссии [49–51]. При отдельных формах величина этого показателя существенно выше – 50–70% [52]. Большинство рецидивов фиксируется в течение года, но описаны случаи возврата болезни и через 10 лет после первого эпизода заболевания [53]. При лечении пациентов с рефрактерной ТПП и больных с

рецидивом используются цитостатики, иммунодепрессанты, проводится спленэктомия.

Идиопатическая ТТП характеризуется резким снижением в крови больного уровня фермента ADAMTS-13 (**A** **D**isintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif), расщепляющего мультимеры фактора фон Виллебранда, и появлением антител класса IgG к ADAMTS-13. При получении ремиссии уровень ADAMTS-13 нормализуется, и исчезают антитела к нему. В группе пациентов с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 рецидив возникает у 50% больных [54].

Ритуксимаб в лечении рефрактерной/ рецидивирующей ТТП. – На протяжении последних лет в зарубежной научной литературе публиковались работы, описывающие успешное применение ритуксимаба (1 раз в неделю по 375 мг/м² – от 2 до 8 введений) в сочетании с базисной терапией при тяжёлой рефрактерной/рецидивирующей ТТП в малых группах больных [55-57]. В системном обзоре *M. Franchini* с соавторами (2006) обобщены результаты лечения ритуксимабом в комбинации с базисной терапией, полученные у 51 больного с рефрактерной/ рецидивирующей ТТП и опубликованные в медицинской литературе в 2002–2005 году: клиническая ремиссия была достигнута у 94% пациентов (48/51); количество инфузий препарата – от 1 до 11 [58].

В исследовании *F. Fakhouri* с соавторами (2006) проанализирована эффективность применения сочетания стандартного режима ритуксимаба (четырёхнедельная терапия: инфузии по 375 мг/м² 1 раз в неделю) с базисной терапией в группе из 6 пациентов с рефрактерной болезнью. Ответ был зафиксирован у всех больных, он сопровождался существенным повышением уровня активности ADAMTS-13 и исчезновением антител к ADAMTS-13. Клиническая ремиссия в этой группе пациентов была получена через 5–14 дней после четвёртой инфузии ритуксимаба [59, 60].

В работе *M. Scully* с соавторами (2007) изучены результаты лечения ритуксимабом в комбинации с базисной терапией, полученные у 25 пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей идиопатической ТТП. Ритуксимаб в допол-

нение к ПЗ назначался в связи с прогрессированием, несмотря на интенсивную базисную терапию, клинических симптомов или ухудшением лабораторных параметров; при рецидиве ТТП ритуксимабом лечили при условии наличия в течение предыдущих эпизодов антител к ADAMTS–13. Клиническая и лабораторная ремиссия была получена у всех 25 пациентов, медиана времени до получения ответа составила 11 дней после начала лечения ритуксимабом. Уровень активности ADAMTS–13 нормализовался вслед за терапией ритуксимабом у 21 больного. До лечения ритуксимабом ингибиторы ADAMTS-13 определялись у 24 из 25 пациентов, после терапии не было свидетельств наличия ингибиторов у 23 из 25 человек. При рефрактерной ТТП медиана количества ПЗ до лечения ритуксимабом и после первой инфузии препарата была 13 и 9, соответственно. Не было существенных инфекционных осложнений, несмотря на низкий уровень CD19. Рецидивы не были зафиксированы [61].

Применение ритуксимаба во время ремиссии с целью профилактики рецидива ТТП. – Группа из 5 больных ТТП с частыми рецидивами (от 4 до 15), не определяемым уровнем ADAMTS–13, наличием антител к ADAMTS–13 во время ремиссии была профилактически пролечена монотерапией ритуксимабом. В результате – антитела к ADAMTS–13 исчезли, уровень ADAMTS–13 нормализовался. При последующем наблюдении в течение 6–9 месяцев рецидивов у больных не было [59].

М.А. Scully с соавторами (2006) описывает группу пациентов из 13 человек с непрерывно рецидивирующей ТТП и антителами к ADAMTS–13. Медиана рецидивов до лечения ритуксимабом – 4, у 2 человек было более 10 рецидивов. Все больные имели эпизоды клинической органной ишемии, включая неврологическую симптоматику. Рецидивы были связаны с увеличением уровня антител (IgG) к ADAMTS–13. В течение клинической ремиссии уровень активности ADAMTS–13 < 5% был у 61,5% пациентов (8/13) [62].

Ритуксимаб обеспечил нормализацию уровня ADAMTS–13 у 6 больных, и повышение его (> 25%) у 2 пациентов. Активность ADAMTS–13 на нормальном уровне у 3 человек из 13 поддерживалась циклоспорином А, прекращение терапии приводило к острым рецидивам в течение 4–6 недель. Цик-

лоспорин А был заменён на ритуксимаб (по 375 мг/ м² 1 раз в неделю, 4 инфузии). У 2 пациентов активность ADAMTS–13 во время клинической ремиссии была нормальной, но снижалась при рецидиве [62].

После лечения ритуксимабом у всех больных отсутствовали антитела (IgG) к ADAMTS–13. Медиана наблюдения после терапии составила 18 месяцев (8–33). Второй курс ритуксимаба был проведён 3 пациентам между 18 и 24 месяцами. Перед началом следующего курса ритуксимаба, активность ADAMTS–13 падала с нормального уровня до < 10% у всех 3 человек, и у 1 пациента это было ассоциировано с существенным увеличением уровня антител (IgG) против ADAMTS–13. У больных, лечившихся ритуксимабом, может быть достигнута нормальная активность ADAMTS–13. Однако, она не всегда поддерживается: так, рецидив, возникший у 2 пациентов после лечения ритуксимабом, был связан со снижением уровня активности ADAMTS–13 и увеличением титра антител [62].

Вывод, который сделали авторы работы, заключается в следующем: мониторинг активности ADAMTS–13/ антител (IgG) к ADAMTS–13 после эпизода острой ТТП может позволить выявить пациентов, у которых рецидив наиболее вероятен. Избирательная терапия ритуксимабом может предотвратить острые клинические черты. Замена циклоспорина А на ритуксимаб у пациентов с хронической рецидивирующей ТТП даёт возможность отказаться от проведения дальнейшей терапии [62].

Ch. von Auer с соавторами (2007) сообщает о 4 пациентах с часто возникающими рецидивами (3/4/5/10), отказавшихся от терапии плазмозаменами. Они тщательно обследовались в течение 8–12 недель. При изменении лабораторных данных – снижении количества тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, повышении уровня ЛДГ, появлении в мазке крови шистоцитов, снижении активности ADAMTS–13 и увеличении количества антител к ADAMTS–13 – больным проводилась монотерапия ритуксимабом. После первой/второй инфузии ритуксимаба отмечался существенный эффект: увеличение количества тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, снижение ЛДГ до нормы, нормализация активности ADAMTS–13, снижение титра антител и исчезновение шистоцитов. Таким

образом, в результате лечения лабораторные показатели у пациентов восстановились. При последующем наблюдении в течение 3–12 месяцев ухудшения лабораторных данных не отмечено [63].

Вероятно, мониторинг уровня активности ADAMTS–13 можно использовать для ранней диагностики рецидива. *М.А. Scully* с соавторами была сделана попытка выявить начало рецидива, базируясь на оценке уровня активности ADAMTS–13, предупредив оперативно начатым лечением разворачивание клиники ТТП. Кроме того, на основе результатов оценки уровня активности ADAMTS–13 и наличия антител класса IgG к ADAMTS–13 решался вопрос о продолжительности лечения ритуксимабом: 6 пациентам потребовалось более 4 инфузий ритуксимаба, в соответствии с уровнем активности ADAMTS–13 и антителами (IgG) к ADAMTS–13 [64].

Ритуксимаб в качестве первой линии терапии при ТТП. – Проведено многоцентровое нерандомизированное исследование (фаза II) использования ритуксимаба в сочетании со стандартной терапией (ПЗ+глюкокортикостероиды) у больных с острой идиопатической ТТП (20 пациентов, из них 5 – с первым рецидивом). Для исторического контроля выбрана группа из 20 пациентов, из них также 5 человек с первым рецидивом. Группы были идентичны по полу, возрасту, расе, количеству тромбоцитов. Лечение ритуксимабом (по 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 инфузии) начиналось в течение трёх дней после поступления. В исследуемой группе все пациенты достигли ремиссии, но двум из них назначена дополнительная иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А и винкристин). В контрольной группе умер один пациент. Дополнительная терапия назначена: циклоsporин А – в 5 случаях, дефибротид – в 4, циклофосфан – в 2, винкристин – в 4. В исследуемой группе не было рецидивов через 3–15 месяцев, в контрольной группе через 15 месяцев рецидивы были у 10 человек [64].

Продолжительность ответа на терапию ритуксимабом. – В работе *М. Thirunavi* с соавторами (2006) сообщается о ремиссии, полученной при лечении рефрактерной ТТП, продолжающейся 44 месяца после первой дозы ритуксимаба. В группе из 5 пациентов медиана ремиссии составила 32 месяца. У

одной пациентки рецидив развился через 23 месяца, после лечения ритуксимабом. Вторая ремиссия, полученная после 4 доз препарата, продолжается 12 месяцев. Время ответа после повторного лечения было меньше (4 недели), чем после первого курса ритуксимаба (5 недель) [65].

В группе из 4 женщин (3 пациентки с идиопатической ТТП, 1 больная с ТТП–ассоциированной с СКВ), медиана ПЗ до начала терапии ритуксимабом составила 6 ПЗ (от 4 до 9 ПЗ), ПЗ были продолжены и после начала лечения препаратом (дополнительно проводилось 12–19 ПЗ, медиана – 17 ПЗ). Ответ поддерживается от 13 до 27 месяцев после начальной дозы ритуксимаба [65].

По данным *M.A. Scully* с соавторами (2006), в группе из 28 человек, прошедших курс лечения ритуксимабом, рецидив развился у 1 больной. Пациентке был успешно проведён повторный курс ритуксимаба. Еще у одного пациента, через 24 месяца после лечения препаратом, было отмечено снижение активности ADAMTS–13 до 10%. Повторное лечение ритуксимабом в течение 4 недель нормализовало активность ADAMTS–13 [62a].

РИТУКСИМАБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ (АИГА)

Выделяют АИГА с тепловыми антителами (Т-АИГА) и АИГА с полными холодовыми агглютинидами (Х-АИГА, или холодовая агглютининовая болезнь), в зависимости от типа антител.

АИГА С ТЕПЛОВЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Частота Т-АИГА – 1–3 случая в год на 100 000 населения – возрастает к 40 годам [66]. Длительной полной ремиссии при лечении глюкокортикостероидами достигают 15–20% больных. Большинство пациентов нуждаются в поддерживающей терапии. Вторая линия терапии – спленэктомия – обеспечивает полный ответ у 50% больных. Возможности терапии у пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей Т-АИГА и у больных, которым противопоказана спленэктомия, ограничены. Цитостатики и иммунодепрессанты дают ответ в 40–60% случаев, однако, эта терапия связана с серьёзными побочными эффектами [3].

По данным трёх многоцентровых ретроспективных исследований (101 человек) ритуксимаб эффективен у 73,3% (71,4–79,3%) пациентов с рефрактерной Т-АИГА [38, 67, 68]. Среднее время до ответа на терапию – 22 дня (5–120 дн.) [68]. Через год ответ сохраняется у 61% больных [38].

Пациенты с Т-АИГА отвечают на ритуксимаб независимо от предшествующей терапии [69–72]. Несмотря на то, что ритуксимаб может индуцировать продолжительные ответы (описаны отдельные случаи длительных ремиссий: 20+, 23+ месяца [69, 71]), значительная часть пациентов рецидивирует. При повторном лечении ритуксимаб может быть эффективным у части пациентов [3].

Ритуксимаб при рефрактерной идиопатической Т-АИГА. – *G. D'Are-
na* с соавторами (2007) опубликовали результаты ретроспективного анализа результатов лечения стандартным курсом ритуксимаба (375 мг/м² 1 раз в не-

делю 4 недели) пациентов (11 человек) с идиопатической Т–АИГА, рефрактерной к глюкокортикостероидам. До лечения ритуксимабом все пациенты получали в качестве первой линии терапии метилпреднизолон, некоторые из них затем – азатиоприн и внутривенный высокодозный иммуноглобулин, одному пациенту была проведена спленэктомия. Увеличение гемоглобина наблюдалось у всех больных (ср. – 33 г/л). В трансфузиях эритроцитов до лечения ритуксимабом нуждались 4 пациента, терапия позволила от них отказаться. Средний период наблюдения составил 604 дня (30–2884 дн.) со времени лечения ритуксимабом. Все пациенты живы, полный ответ – 8 человек (73%), частичный – 3 человека (27%) [72].

Токсичность ритуксимаба. – В обзоре *P.W. McDevitt* с соавторами (2004) дана характеристика побочных эффектов ритуксимаба, они были зафиксированы у 7 пациентов из 92 больных: миалгия – 1, зуд – 2, сыпь – 1, лейкопения – 2, низкое давление – 1, головная боль – 2. Один пациент умер от грибковой инфекции через 3 месяца после терапии ритуксимабом [68].

J.R. Cabrera с соавторами (2004) не выявили существенной токсичности препарата [67].

ХОЛОДОВАЯ АИГА

Частота Х–АИГА в Норвегии – 1 случай в год на млн. жителей [74]. Доля Х–АИГА в структуре АИГА – 13–32% АИГА [66, 67, 73]. Пик частоты приходится на старшую возрастную группу пациентов – около 70 лет [66].

Данные *S. Berentsen* с соавторами свидетельствуют о том, что кортикостероиды и алкилирующие препараты при данной патологии обычно неэффективны (в первом случае частичный ответ – 13,5%, во втором – 15,8%) [73]. Спленэктомия также не является результативной при данной патологии.

Значительное количество оригинальных публикаций, посвящённых результатам терапии ритуксимабом Х–АИГА – описание случаев или исторический анализ небольших групп пациентов. *S. Berentsen* с коллегами (2004) подчёркивают, что, в качестве причины высокой частоты ответа, выявленной в работах, посвящённых описанию случаев (ответ был получен у 21 больного из

23, лечившихся ритуксимаботм – 91,3%), не соответствующей полученным в проведённом ими исследовании, могут быть названы пристрастность публикаций, недостаточно строгое определение диагноза, неоднородность критериев ответа. Кроме того, описываются чаще всего случаи эффективного лечения, негативный же опыт выявляется в ходе исторического анализа больших групп пациентов или в проспективных исследованиях [74].

Ритуксимаб в лечении рецидивов X–АИГА. – Восемь рецидивировавших пациентов лечились ритуксимаботм в сочетании с интерфероном (3 человека) или монотерапией ритуксимаботм (5 человек). Частичный ответ достигнут у 62,5% больных. Двум пациентам была вновь проведена монотерапия ритуксимаботм по поводу второго рецидива, частичный ответ – 100% [74].

В работе *S. Berentsen* с соавторами (2006) были опубликованы данные исторического многоцентрового анализа результатов лечения ритуксимаботм пациентов с хронической X–АИГА в Норвегии (52 пациента): монотерапию ритуксимаботм получали 40 человек, комбинацию ритуксимаботм с другим препаратом (5 пациентов – ритуксимаботм + интерферон, 7 человек – ритуксимаботм + флюдарабин) – 12 человек. Общий ответ на лечение ритуксимаботм (монотерапия + комбинированная терапия) – 59,6%, в том числе: монотерапия ритуксимаботм – 57,5% (23/40, полный ответ – 2 человека (5%), частичный ответ – 21); комбинированная терапия – 66,7% (8/12, полный ответ – 3 человека (25%), частичный ответ – 5) [73].

Материалы трёх исследований [73, 75, 76], опубликованных в 2006 году, анализирующих результаты лечения ритуксимаботм, полученные у 88 пациентов с X–АИГА, свидетельствуют об эффективности препарата: общий ответ был достигнут у 56,8%. В двух исследованиях (68 человек): полный ответ – 20,6%, частичный – 39,7% [73, 76].

Эффективность ритуксимаботм при X–АИГА, ассоциированной с лимфомой. – В исследовании *S. Berentsen* с соавторами, не было зафиксировано значительных различий в ответе на терапию между группой пациентов с X–АИГА, у которых по гистологии костного мозга была лимфома, и больными с

X–АИГА, у которых гистология костного мозга была нормальной, доброкачественной или неизвестной гистологии (χ^2 test). Однако, эти подгруппы были малы [73].

M.A. Gertz (2006) отмечает, что результаты серии случаев свидетельствуют о более высоком ответе, полученном на терапию ритуксимабом, по сравнению с лечением алкилаторами, кортикостероидами или пуриновыми аналогами. Назначение ритуксимаба в комбинации с таблетированным циклофосфамидом может иметь положительный ответ. В то же время, комментируя результаты исследования *C. Schöllkopf* с соавторами, *M.A. Gertz*, пишет, что рецидив у 8 из 9 больных, достигших ремиссии, свидетельствует о трудности с достижением долгосрочного ответа. В случае достижения полного ответа продолжительность ремиссии – 42 месяца. *M.A. Gertz*, считает, что введение ритуксимаба улучшает терапевтический ответ при X–АИГА [77]. По мнению *L. Sailler* (2008), ритуксимаб – лучшее средство для лечения X-АИГА [78].

Перспективы применения ритуксимаба при X–АИГА. – По данным *S. Berentsen* с соавторами, нормальный или реактивный лимфоцитоз обнаружен лишь у 11% больных с хронической X–АИГА [73]. В связи с высокой частотой ассоциированности X–АИГА с лимфопролиферативными заболеваниями, в июне 2005 года было начато международное многоцентровое не рандомизированное исследование эффективности и безопасности терапии, состоящей из сочетания ритуксимаба и флударабина при хронической X–АИГА. Целью исследования является ответ на вопрос, имеет ли сочетание ритуксимаба с флударабином преимущества по сравнению с монотерапией ритуксимабом при X–АИГА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chambers S.A., Isenberg D.* Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005; 14: 210–214.
2. *Gottenberg J.-E., Guillevin L., Lambotte O., et al.* Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(6): 913–920.
3. *Garvey B.* Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br. J. Haemat.* 2008; 141: 149–169.
4. *Edwards J.C.W., Szczepański L., Szechiński J., et al.* Efficacy of B-Cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2572–2581.
5. *Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K., et al.* Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(12): 1505–1513.
6. *Devauchelle-Pensec V., Pennec Y., Morvan J., et al.* Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007; 57(2): 310–317.
7. *Pijpe J., van Imhoff G. W., Spijkervet F.K.L., et al.* Rituximab: treatment in patients with primary Sjogren's syndrome an open-label phase II study. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(9): 2740–2750.
8. *Lindholm C., Börjesson-Asp K., Zendjanchi K., et al.* Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2008; 35(5): 826–833.
9. *Weide R.* Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003; 12(10): 779–782.
10. *Rubenstein E., Arkfeld D.G., Metyas S., et al.* Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 2006; 33(2): 355–357.

11. *Erre G.L., Pardini S., Faedda R., Passiu G.* Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008; 17(1): 50–55.
12. *Narat S., Gandla J., Mehta A.B.* Anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104(11): abstract 2717.
13. *Shanafelt T.D., Madueme H.L., Wolf R.C., Tefferi A.* Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 1340–1346.
14. *Dungarwalla M., Marsh J., Tooze J., et al.* Effect of treatment with rituximab in patients with refractory autoimmune cytopenias. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 1069(11): abstract 2405.
15. *Tokunaga M., Fujii K., Saito K., et al.* Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(2): 176–182.
16. *Gong Q., Ou Q., Ye Sh., et al.* Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J. Immunol*. 2005; 174: 817–826.
17. *Provan D., Newland A.* Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. *Br. J. Haematol*. 2002; 118: 933–944.
18. *Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N.* Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104(9): 2623–2634.
19. *Tanaka E., Hayashi Sh., Fujimaki K., et al.* Single dose of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment in adults with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1077.

20. *Stasi R., Provan D.* Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 504–522.

21. *Cines D.B., Bussel J.B.* How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106(7): 2244–2251.

22. *Vesely S.K., Perdue J.J., Rizvi M.A., et al.* Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. A systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 112–120.

23. *Ramanarayanan J., Brodzik Fr., Czuczman M.S., Hernandez-Ilizaliturri Fr.J.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory/relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a meta-analysis of 299 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1076.

24. *Zaja Fr., Battista M.L., Pirrota M.T., et al.* Low dose rituximab in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 1305.

25. *Kumar S., Diehn F.E., Gertz M.A., Tefferi A.* Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann. Hematol.* 2002; 81(6): 312–319.

26. *Portielje J.E.A., Westendorp R.G.J., Kluin-Nelemans H.C., Brand A.* Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97(9): 2549–2554.

27. *Godeau B., Fain O., Porcher R., et al.* Rituximab is an alternative to splenectomy in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a multicenter prospective phase 2 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 478.

28. *Dabak V., Hanbali A., Kuriakose Ph.* Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP)? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 1306.

29. *Zaja Fr., Mazza P., Vianelli N., et al.* A prospective randomized study of rituximab and dexamethasone vs dexamethasone alone in ITP. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 567.

30. *Braendstrup P., Bjerrum O.W., Nielsen O.J., et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2005; 78(4): 275–280.

31. *Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S., et al.* The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2004; 125(2): 232–239.

32. *Santoro Cr., Biondo Fr., de Angelis G., et al.* Rituximab in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 3979.

33. *Patel V., Mihatov N., Cooper N., et al.* Long term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) whose initial response to rituximab lasted a minimum of 1 year. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 479.

34. *Medeot M., Zaja F., Vianelli N., et al.* Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory ITP: long term follow-up results. *Eur. J. Haematol.* 2008 May 28. [Epub ahead of print]

35. *Zaja Fr., Battista M.L., Pirrotta M.T., et al.* Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93(6): 930–933.

36. *Franchini M., Veneri D., Lippi G., Stenner R.* The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 119–125.

37. *Arnold D.M., Dentali Fr., Crowther M.A., et al.* Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 25–33.

38. *Dierickx D., Mineur Ph., Triffet A., et al.* Rituximab therapy for autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia: A Belgian Registry. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 1737.

38a. *Garcia-Chavez J., Majluf-Cruz A., Montiel-Cervantes L., et al.* Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 871–877.

39. *Bennet C.M., Rogers Z.R., Kinnamon D.D., et al.* Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639–2642.

40. *Burton C., Kaczmariski R., Jan-Mohamed R.* Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(26): 2690–2691.

41. *Swords R., Power D., Fay M., et al.* Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am. J. Hematol.* 2004; 77(1): 103–104.

42. *Hanbali A., Khaled Y., Ajrouche H., et al.* Incidence of hepatitis B reactivation in association with rituximab therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 2766.

43. *Pérez-Calvo J.I., Ruiz-Ruiz F., Amores B., Torralba M.A.* Long-term cost-efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura. *QIM* 2005; 98(11): 839–840.

44. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1927–1935.

45. *Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K., et al.* The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1–5.

46. *Matsumoto M., Yagi H., Ishizashi H., et al.* The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients. *Blood* 2003; 102(11), abstract 2973.

47. Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA. *Br. J. Haemat.* 2003; 120: 556–573.

48. *Scully M., Yarranton H., Leisner Ri, et al.* The South East England Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1064.

49. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4): 1223–1229.

50. *Dervenoulas J., Tsirigotis P., Bollas G., et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Ann. Hematol.* 2000; 79(2): 66–72.

51. *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Mol. Med.* 2002; 80(10): 639–647.

52. *George J.N.* Evaluation and management of patients with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura or hemolytic-uremic syndrome/Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002: 315–334.

53. *Gutterman L.A., Kloster B., Tsai H.M.* Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(3): 385–391.

54. *Tsai H.-M., Shulman K.* Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70(3): 183–185.

55. *Ahmad A., Aggarwal A., Sharma D., et al.* Rituximab for treatment of refractory/ relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2): 171–176.

56. *Reddy P.S. et al.* Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 2005; 84(4): 232–235.

57. Zheng X., Pallera A.M., Goodnough L.T., et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2): 105–108.

58. Franchini M., Veneri D., Lippi G., Stenner R. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 119–125.

59. Fakhouri F., Vernant J.-P., Veyradier A., et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient-thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106(6): 1932–1937.

60. Fakhouri F., Deroure B., Hummel A. A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 577–579.

61. Scully M., Cohen H., Cavenagh J., et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br. J. Haematol.* 2007; 136(3): 451–461.

62. Scully M., Starke R., Mackie I., Machin S.J. Acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: predicting relapse and response to treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1059.

62a. Scully M.A., Liesner R., Cavenagh J., et al. Rituximab in the treatment of acute refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: results from 28 patients. *Haematologica/ Hematol. J.* 2006; 91(s1), abstract 514.

63. von Auer Ch., Hess G., Scharrer I. Prevention of complete TTP relapses by immediate initiation of rituximab treatment. *Blood* 2007; 110(11), abstract 3203.

64. Scully M., Cavenagh J., Hunt B. et al. A Phase II study to assess the safety, efficacy and tolerability of rituximab in combination with plasma exchange in patients with acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110(11), abstract 1303.

65. Thirunavu M., Deauna-Limayo D., Patel J., et al. Rituximab treatment affords long term control in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): The University of Kansas Experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1055.

66. *Gehrs Br. C., Friedberg R.C.* Autoimmune hemolytic anemia. *Am. J. Hematology* 2002; 69: 258–271.
67. *Cabrera J.R., Penalver F. J., Millan I., et al.* Mabthera (Rituximab) in the treatment of 34 adult patients with refractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104(11), abstract 1619.
68. *McDevitt P.W., Fichtner R., Frame J.N.* Rituximab for the treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: An analysis of literature reports in 92 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104(11), abstract 3721.
69. *Gupta N., Kavuru S., Patel D., et al.* Rituximab–based chemotherapy for steroid–refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16(10): 2092–2095.
70. *Shanafelt T.D., Madueme H.L., Wolf R.C., Tefferi A.* Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1340–1346.
71. *Narat S., Gandla J., Hoffbrand A.V., et al.* Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2005; 90:1273–1274.
72. *D’Arena G., Califano C. Annunziata M., et al.* Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79(1): 53–58.
73. *Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R., et al.* Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91: 460–466.
74. *Berentsen S., Ulvestad B., Gjertsen B.T., et al.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103: 2925–2928.
75. *Schöllkopf C., Kjeldsen L., Bjerrum O.W., et al.* Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk. lymphoma* 2006; 47(2): 253–260.
76. *Arriaga F., Jarque I., Paciello M.-L., et al.* Rituximab monotherapy for cold agglutinin disease. Report on 16 patients from a single institution. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 965.

77. *Gertz M.A.* Cold hemolytic syndrome. *Hematology* 2006; 18–23.

78. *Sailler L.* Rituximab off label use for different-to-treat auto-immune diseases: reappraisal of benefits and risks. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2008; 34(1): 103–110.

Подписи авторов

Сведения об авторах:

Филатов Леонид Борисович, г Екатеринбург, врач- гематолог консультативного центра

Пивник Александр Васильевич, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии ЦИУ НМХЦентра им Н. И. Пирогова, Москва

Адрес автора для переписки

А.В. Пивник: 127287, Москва, Полтавская ул.,47-1-36

Тел. дом. 495 813 63 20, моб. 8499 130 19 32