

Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двухцентрового когортного исследования

Э.М. Калашникова¹, Р.К. Раупов^{1,2}, Н.А. Любимова³, Е.М. Кучинская³, В.В. Масалова¹, Е.А. Исупова¹, Е.В. Гайдар¹, М.Ф. Дубко¹, Л.С. Снегирева¹, Л.С. Сорокина¹, Т.Л. Корнишина¹, М.А. Канева¹, И.А. Чикова¹, Т.С. Лихачева¹, О.Л. Колобова¹, О.В. Калашникова¹, В.Г. Часнык¹, М.М. Костик^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary results of two-center cohort study

E.M. Kalashnikova¹, R.K. Raupov^{1,2}, N.A. Lyubimova³, E.M. Kuchinskaya³, V.V. Masalova¹, E.A. Isupova¹, E.V. Gaidar¹, M.F. Dubko¹, L.S. Snegireva¹, L.S. Sorokina¹, T.L. Kornishina¹, M.A. Kaneva¹, I.A. Chikova¹, T.S. Likhacheva¹, O.L. Kolobova¹, O.V. Kalashnikova¹, V.G. Chasnyk¹, M.M. Kostik^{1,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

³Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Системная красная волчанка — иммунопатологическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогнозом. Биологическая терапия позволяет уменьшить токсичность кортикостероидов и надежно контролировать течение заболевания.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой. Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные о 48 пациентах с системной красной волчанкой, получавших терапию ритуксимабом. Диагноз системной красной волчанки был установлен на основании классификационных критериев SLICC. У пациентов оценивали статус болезни исходно, на момент назначения ритуксимаба и затем ежегодно. Ритуксимаб назначали в связи с наличием волчаночного нефрита, поражения ЦНС, системы крови, неконтролируемых стандартной терапией, а также в случае выраженной кортикостероидной токсичности.

Результаты. На фоне терапии ритуксимабом отмечено значительное снижение индекса активности SELENA-SLEDAI. Выявлены существенное снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, нормализация уровня гемоглобина, СОЭ, компонента С4. Уменьшилась доля пациентов с цитопениями; их полное отсутствие отмечено у пациентов, получающих терапию в течение 3 лет. Число пациентов с активным волчаночным нефритом уменьшилось с 16 на момент начала применения ритуксимаба до 1 через 3 года терапии. Отмечена существенная динамика протеинурии и гематурии, за исключением таковой у 1 пациента. Суточная доза кортикостероидов была снижена на 90% от исходной у пациентов, получавших терапию в течение 3 лет. Среди клинически значимых нежелательных явлений были 3 летальных исхода у пациентов с высокоактивным течением системной красной волчанки с неконтролируемым синдромом активации макрофагов, ассоциированным с инфекциями. Кроме того, фиксировались различные инфекционные осложнения, гипогаммаглобулинемия, требовавшие заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

Заключение. Ритуксимаб может рассматриваться как вариант терапии для лечения тяжелых форм системной красной волчанки, резистентных к стандартной терапии. Требуется дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, В-клетки, ритуксимаб, волчаночный нефрит.

Для цитирования: Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Любимова Н.А., Кучинская Е.М., Масалова В.В., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Сорокина Л.С., Корнишина Т.Л., Канева М.А., Чикова И.А., Лихачева Т.С., Колобова О.Л., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двухцентрового когортного исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 74–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-74-84

Ювенильная системная красная волчанка — наиболее часто встречающееся заболевание соединительной ткани у детей младше 18 лет, характеризующееся мультиорганным вовлечением и тяжелым прогнозом [1]. По данным эпидемиологических исследований, пик заболеваемости приходится на возраст 14–25 лет, при этом подъем заболеваемости системной красной волчанкой

в детском возрасте отмечается уже начиная с возраста 8–9 лет [2]. Системная красная волчанка, дебютировавшая у подростков и молодых взрослых, характеризуется более активным течением с более тяжелым поражением различных органов и систем по сравнению с таковыми у взрослых пациентов [1–3]. Тяжесть поражения у молодых пациентов обусловлена более высокой частотой

Systemic lupus erythematosus is an immunopathological disease which is characterized by a poor prognosis. Biologics applied in the disease treatment allow reducing the corticosteroid toxicity and controlling the disease.

Purpose. To evaluate the efficacy and safety of rituximab therapy in children with systemic lupus erythematosus.

Material and methods. The retrospective study included data of 48 patients with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Systemic lupus erythematosus was diagnosed based on the SLICC classification criteria. Patients were assessed at baseline disease status, at the time of rituximab initiation and follow-up. The indications for the rituximab were: lupus nephritis, CNS involvement, and hematological involvement resistant to the standard therapy, and in cases of severe corticosteroid toxicity.

Results. During rituximab therapy the significant decrease of the SELENA–SLEDAI activity index was observed. There was a significant decrease of the level of antibodies against dsDNA, normalization of the levels of hemoglobin, ESR, complement C4. The proportion of patients with cytopenia decreased up to their complete absence in patients receiving therapy for three years. The number of patients with active lupus nephritis decreased from 16 at the time of rituximab initiation to 1 after 3 years of therapy. Significant dynamics of proteinuria and hematuria was noted, except for 1 patient. The daily dose of corticosteroids was reduced by 90% from baseline in patients treated for 3 years. Serious adverse events included three deaths in patients with high systemic lupus erythematosus activity with uncontrolled macrophage activation syndrome associated with infections. Various infectious complications, hypogammaglobulinemia, which required replacement therapy with intravenous immunoglobulin, were also recorded.

Conclusion. Rituximab can be considered as an option for the treatment of severe forms of systemic lupus erythematosus which are resistant to standard therapy. Further studies are required to evaluate efficacy and safety.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, B-cells, rituximab, lupus nephritis.

For citation: Kalashnikova E.M., Raupov R.K., Lyubimova N.A., Kuchinskaya E.M., Masalova V.V., Isupova E.A., Gaidar E.V., Dubko M.F., Snegireva L.S., Sorokina L.S., Kornishina T.L., Kaneva M.A., Chikova I.A., Lihacheva T.S., Kolobova O.L., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M. The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary results of two-center cohort study. *Ros Vestn Perinatol i Peditrii* 2023; 68:(1): 75–84 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-75-84

поражения почек и центральной нервной системы (ЦНС), а также системы кроветворения [3, 4].

Этиологические факторы системной красной волчанки и патогенез заболевания изучаются до настоящего времени. Среди причин выделяют основные: генетическую предрасположенность, гормональные причины, различные факторы окружающей среды и инфекции [5, 6]. В патогенезе системной красной волчанки играют роль, как аутовоспалительные (раз-

витие системного васкулита за счет цитокинзависимого повреждения эндотелия, гиперпродукция интерферона I типа), так и аутоиммунные (нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам) механизмы. Это проявляется в виде гиперпродукции и гиперфункции В-лимфоцитов, вырабатывающих разнообразные аутоантитела в большом количестве [6, 7].

Среди подходов к терапии ювенильной системной красной волчанки один их основных — приме-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Калашникова Эльвира Маратовна — врач-педиатр детского приемного отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4932-0588 e-mail: elka_valieva@mail.ru

Раупов Ринат Каусарович — асп. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, ORCID: 0000-0001-7749-6663

Масалова Вера Васильевна — врач-ревматолог, асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3703-4920

Исупова Евгения Алексеевна — к.м.н., врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0911-7817

Гайдар Екатерина Владимировна — врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0971-2018

Дубко Маргарита Федоровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6834-1413

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач высшей категории, ORCID: 0000-0001-6778-4127

Сорокина Любовь Сергеевна — к.м.н., врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9710-9277

Корнишина Татьяна Леонидовна — врач детский кардиолог, асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6238-4121

Канева Мария Александровна — врач-ревматолог клиники Санкт-

Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4325-0125

Чикова Ирина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4636-5825

Лихачева Татьяна Серафимовна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0953-5453

Колобова Оксана Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6980-8046

Калашникова Ольга Валерьевна — врач-ревматолог, зав. педиатрическим отделением №3 клиники, доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8683-4270

Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5776-1490

Костик Михаил Михайлович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1180-8086

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Любимова Наталья Андреевна — к.м.н., врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазов, ORCID: 0000-0002-5782-8373

Кучинская Екатерина Михайловна — врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1383-3373

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

нение глюкокортикостероидов [2, 4]. Токсичность кортикостероидов и необходимость их длительного использования обуславливают необходимость применения стероидсберегающей терапии, позволяющей надежно контролировать заболевание и минимизировать токсичность кортикостероидов [3, 8]. В настоящее время достигнут консенсус по лечению волчаночного нефрита у детей, в котором прописаны схемы снижения интенсивности кортикостероидной терапии [9]. Несмотря на рекомендации EULAR (Европейская антиревматическая лига) по минимизации интенсивности кортикостероидной терапии, стандартизованных рекомендаций по темпам снижения и отмены глюкокортикостероидов, кроме волчаночного нефрита, не разработано, особенно в педиатрии [2, 10]. Стандартная терапия цитостатическими препаратами (такими как азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты, циклофоспамид и др.) сопровождается различными нежелательными явлениями в виде влияния на гемопоэз, токсического влияния на печень и почки, повышенного риска бесплодия и отсроченного риска развития злокачественных новообразований у взрослых, превышающего популяционный [2, 4, 11]. Применение генно-инженерной биологической терапии в ревматологии позволило существенно модифицировать течение и исходы многих ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, ювенильный идиопатический артрит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, неспецифический аортоартериит [3, 11]. Для лечения системной красной волчанки у детей в настоящее время используют два биологических препарата: ритуксимаб и белимумаб. Белимумаб разрешен у взрослых и детей старше 5 лет и может использоваться у больных системной красной волчанкой средней степени тяжести, однако этот препарат не представляется возможным использовать у пациентов с высокоактивной формой системной красной волчанки [8, 12]. Белимумаб скорее выполняет функции стероидсберегающего агента в случаях гормонозависимых вариантов течения системной красной волчанки или поддержания ранее достигнутой ремиссии, особенно в свете стратегии «безкортикостероидной» терапии системной красной волчанки [8]. Ритуксимаб используется для лечения тяжелых, угрожающих жизни форм, однако он не имеет официального одобрения по показанию системной красной волчанки как во взрослой, так и в педиатрической практиках.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека IgG1-k, обладающее сродством к поверхностным CD-20 антигенам В-лимфоцитов, тем самым воздействующее на одно из ключевых звеньев патогенеза волчанки [6, 13, 14]. Этот поверхностный антиген имеется исключительно на зрелых В-лимфоцитах, а также на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и плазматиче-

ских клетках [13]. «Мышинные» фрагменты ритуксимаба связываются с рецепторами CD-20, а «человеческие» — с Fc-рецепторами на эффекторных клетках. В результате взаимодействия ритуксимаба с В-лимфоцитами происходит их гибель с помощью различных механизмов: антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимого лизиса и апоптоза [7, 13]. Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток, препятствуя дальнейшему образованию плазматических клеток, выработки аутоантител и межклеточной кооперации с участием В-лимфоцитов [1]. Ритуксимаб рассматривается как опция в случаях системной красной волчанки высокой степени активности с поражением почек, ЦНС, системы крови в случае неэффективности стандартной терапии, однако позиция применения ритуксимаба в качестве стартовой терапии в комбинации с кортикостероидами и небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами остается открытой и требует большего числа доказательств эффективности и безопасности [4, 5, 8, 11, 12, 15–17]. Несмотря на известную клиническую эффективность препарата, несколько ретроспективных сравнительных исследований не выявили преимуществ ритуксимаба по сравнению с традиционной терапией небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, а проспективных плацебо-контролируемых исследований со стандартизованной небиологической терапией болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами не проведено [11, 12, 18].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой.

Характеристика детей и методы исследования

В ретроспективное двуцентровое когортное исследование были включены данные из историй болезни 48 пациентов, проходивших лечение на базе клиник ФГБОУ ВО СПбГПМУ и НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2009 по 2021 г. Диагноз системной красной волчанки у пациентов младше 18 лет был установлен согласно критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. (табл. 1). Все дети, включенные в исследование, получили хотя бы одну дозу ритуксимаба до наступления совершеннолетия. Исследование было ограничено временем от дебюта системной красной волчанки до данных о последнем доступном визите в клинику, максимально приближенным к возрасту 18 лет.

Показаниями к назначению ритуксимаба были следующие: 1) высокоактивное течение системной красной волчанки с поражением почек и ЦНС, в том числе резистентное к проводимой терапии; 2) наличие рецидивирующего течения аутоиммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении, требующих применения повторных доз глюкокортикостероидов, заместительной терапии (гемотрансфу-

зия, трансфузия тромбоцитов); 3) наличие признаков кортикостероидной токсичности при невозможности снижения дозы глюкокортикостероидов до 10 мг/сут или 0,2 мг/кг/сут, в зависимости от того, что меньше. Решение о назначении ритуксимаба принималось консилиумом врачей, имеющих опыт работы в ревматологии не менее 20 лет, и было задокументировано в виде заключения врачебной комиссии, согласно статье 48 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ [19]. Законные представители пациента, а также сами пациенты в возрасте 15 лет и старше подписывали отдельное информированное согласие на применение ритуксимаба. Препарат назначали в дозе 375 мг/м² еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2–4 инфузии) с повторными курсами каждые 6–12 мес в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиммуноглобулинемии IgG.

Состояние пациентов оценивали в следующие временные интервалы: 1) дебют системной красной волчанки; 2) перед первым назначением ритуксимаба; 3) ежегодно после первого введения ритуксимаба. В каждой временной точке обследования оценивали следующие показатели: клинические и лабораторные данные, индекс активности заболевания, суточная доза глюкокортикостероидов. Наблюдение прекращали в случаях смерти пациента

либо в связи с переходом пациента во взрослую сеть, сменой медицинского учреждения или прекращения терапии ритуксимабом при достижении стойкой ремиссии, нежелании продолжать терапию, развитии нежелательных явлений.

Среди лабораторных данных оценивали клеточный состав крови: число лейкоцитов, тромбоцитов, уровни гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка, фракций С3 и С4 комплемента; антинуклеарного фактора, антител к ДНК, IgG, субпопуляционный состав лимфоцитов; у пациентов с волчаночным нефритом оценивали степень протеинурии. Класс волчаночного нефрита устанавливали по результатам нефробиопсии в соответствии с классификацией люпус-нефрита, представленной в табл. 2.

Индекс активности системной красной волчанки рассчитывали по шкале SELENA–SLEDAI, позволяющей выделять следующие степени активности заболевания [21]:

- 0б — нет активности;
- 1–5б — минимальная активность;
- 6–10б — средняя активность;
- 11–19б — высокая активность;
- >20б — очень высокая активность.

Учитывали все доступные для анализа нежелательные явления во время терапии ритуксимабом, среди которых наиболее значимыми были случаи летального исхода, инфекционные заболевания

Таблица 1. Критерии Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г.

Table 1. Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria 2012 г.

Клинические критерии:	
1.	Острое, активное поражение кожи
2.	Хроническая кожная волчанка
3.	Язвы слизистых оболочек (в отсутствие других причин для их образования)
4.	Нерубцовая алопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками)
5.	Артрит (синовит с участием 2 суставов или более, характеризующееся отеком или выпотом ИЛИ болезненность 2 суставов или более и утренняя скованность по крайней мере 30 мин)
6.	Серозит
7.	Поражение почек
8.	Нейропсихические поражения
9.	Гемолитическая анемия
10.	Лейкопения (<4,0 · 10 ⁹ /л по крайней мере один раз)
11.	Тромбоцитопения (<100 · 10 ⁹ /л по крайней мере один раз)
Иммунологические критерии:	
1.	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
2.	Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-кратного увеличения методом ELISA)
3.	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm
4.	Антифосфолипидные антитела
5.	Низкий уровень комплемента
6.	Положительная реакция Кумбса в отсутствие гемолитической анемии

и гематологические отклонения. Этическая экспертиза: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ (№ 1/3 от 11.01.2021 г.).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). До начала расчетов была проведена оценка количественных показателей на соответствие нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова—Смирнова. По результатам проверки на нормальность распределения показано, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем использовали только непараметрические методы анализа. Описание количественных показателей выполнено с указанием

медианы и квартилей *Me* [25-й; 75-й процентиля]. Сравнение количественных показателей в 2 зависимых группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, в 3 группах и более — с помощью критерия Фридмана. Результаты оценки качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в зависимых группах проводили при помощи критерия Мак-Нимара. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Результаты

В представленной группе из 48 пациентов 36 (75%) составляют девочки. Медиана возраста на момент исследования достигает 18 [16; 20] лет, медиана возраста на момент дебюта заболевания — 13 [11,5; 15] лет.

Таблица 2. Классификация волчаночного нефрита [20]

Table 2. Classification of lupus nephritis

Класс	Описание
Класс I	Минимальный мезангиальный люпус-нефрит. Нормальные гломерулы при светооптической микроскопии, но мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлюоресценции
Класс II	Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит Мезангиальная гиперклеточность различной степени или расширение мезангиального матрикса при светооптической микроскопии, с мезангиальными иммунными депозитами. Незначительно изолированные субэпителиальные или субэндотелиальные депозиты, видимые при иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии
Класс III	Фокальный люпус-нефрит. Активный или неактивный фокальный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий менее 50% клубочков, с фокальными субэндотелиальными депозитами, с или без мезангиальной альтерации. (А): активные изменения — фокально-пролиферативный люпус-нефрит. (А/С): острые и хронические изменения — фокально-пролиферативный и склерозированный люпус-нефрит. (С): хронические неактивные изменения с гломерулярным склерозом — фокально-склерозированный люпус-нефрит
Класс IV	Диффузный люпус-нефрит. Активный или неактивный диффузный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий 50% клубочков и более, с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами, с или без мезангиальной альтерации. Этот класс прогрессирует в диффузный сегментарный (IV-S0) люпус-нефрит, когда 50% пораженных клубочков и более имеют сегментарные изменения, или в диффузный глобальный (IV-G) люпус-нефрит, когда 50% пораженных клубочков и более имеют глобальные изменения. Сегментарный люпус-нефрит определяется как гломерулярное поражение с вовлечением менее 50% клубочков. Этот класс включает случаи с диффузными депозитами, но с незначительной пролиферацией или без пролиферации. IV-S (А): активные изменения — диффузный сегментарно-пролиферативный люпус-нефрит. IV-G (А): активные изменения — диффузный глобально-пролиферативный люпус-нефрит. IV-S (А/С): активные и хронические изменения — диффузный сегментарно пролиферативный и склерозированный люпус-нефрит. IV-S (С): хронические неактивные изменения со склерозом — диффузный с сегментарным склерозом люпус-нефрит. IV-G (С): хронические неактивные изменения со склерозом — диффузный глобально-склерозированный люпус-нефрит
Класс V	Мембранозный люпус-нефрит. Глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные депозиты, выявляемые при светооптической, иммунофлюоресцентной, электронной микроскопии, с или без мезангиального поражения. Люпус-нефрит в комбинации с изменениями III или IV класса. Люпус-нефрит с тотальным склерозом
Класс VI	Тотально склерозированный люпус-нефрит. Более 90% гломерул с глобальным склерозом

Волчаночный нефрит диагностирован у 18 (37,5%) пациентов, из которых у 9 имелись III и IV классы люпус-нефрита по данным проведенной нефробиопсии. Кроме того, у 2 (11%) детей имелось статистически значимое повышение уровня креатинина при первом наблюдении, у 3 (17%) детей отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации и 2 (11%) из них получали терапию, замещающую функцию почек, диализом. Поражение ЦНС отмечалось у 26 (52%) больных. Синдром активации макрофагов имелся у 7 (14,6%). Подробная характеристика пациентов на момент дебюта заболевания представлена в табл. 3.

Динамика лабораторных показателей и проводимой фоновой терапии. Практически все пациенты ($n=45$; 93%) получали пероральную гормональную терапию после установления диагноза системной красной волчанки, а также 37 (77%) больных — внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в разовой дозе 15–30 мг/кг в течение 3 дней. Одним из основных препаратов базисной терапии для лечения детей с высокой активностью системной красной волчанки был циклофосфамид, который использовался у детей

в исследуемой группе в виде пульс-терапии в дозе 500–1000 мг/м² ежемесячно в течение 6 мес. На фоне терапии циклофосфамидом ни у одного ребенка не отмечено развитие геморрагического цистита; месна в качестве сопутствующей терапии не назначалась. Кроме того, в качестве стандартной терапии пациенты получали гидроксихлорохин, микофеноловую кислоту, циклоспорин, циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат. При развитии антифосфолипидного синдрома у детей в исследуемой группе в качестве антикоагулянтной терапии применяли препараты прямого (низкомолекулярный гепарин) и непрямого (варфарин, ривароксабан) антикоагулянтного действия, а также препараты фибринолитического (тромбовазим) и антиагрегантного (ацетилсалициловая кислота) действия.

На фоне стандартной терапии отмечалось частичное снижение активности системной красной волчанки по шкале SELENA–SLEDAI в среднем на 12,5% от исходного, уменьшение титра антинуклеарного фактора и уровня антител к ДНК. Это позволило снизить суточную дозу пероральных

Таблица 3. Характеристика пациентов на момент дебюта заболевания

Table 3. Characteristics of patients at the time of the disease's onset

Клинические проявления	Абс. число (%)	Лабораторные изменения	Абс. число (%)
Поражение кожи	42 (87,5)	Анти- Sm/RNP антитела	9 (18,8)
Поражение слизистых	18 (37,5)	Анти-SSA антитела	13 (27,1)
Алопеция	6 (12,5)	Анти-SSB антитела	4 (8,3)
Артрит	32 (66,7)	Анти-RiboP антитела	5 (10,4)
Плеврит	14 (29,2)	Антитела к нуклеосомам	6 (12,5)
Перикардит	11 (22,9)	Антитела к гистонам	4 (8,3)
Асцит	11 (22,9)	Ревматоидный фактор	9 (18,8)
Нефрит	18 (37,5)	АЦЦП	3 (6,3)
Миокардит	7 (14,6)	Антитела к гликопротеидам	11 (22,9)
Поражение ЦНС	26 (54,2)	Антитела к кардиолипинам	12 (25,0)
Поражение глаз	5 (10,4)	Положительная реакция Кумбса	18 (37,5)
Спленомегалия	8 (16,7)	Антитела к лейкоцитам	4 (8,3)
Гепатомегалия	14 (29,2)	Антитела к эритроцитам	3 (6,3)
Лимфаденопатия	10 (20,8)	Антитела к тромбоцитам	6 (12,5)
Вовлечение ЖКТ	4 (8,3)	Лимфопения	12 (25)
Поражение легких	8 (16,7)	Нефробиопсия	11 (22,9)
Синдром «сухого глаза»	4 (8,3)	Класс волчаночного нефрита	
Синдром Рейно	7 (14,6)	II	1 (9,1)
Пальмарная эритема	48 (16,7)	III	2 (18,2)
Ливедо	9 (18,8)	IV	7 (63,6)
Лихорадка	25 (52,1)	V	1 (9,1)
Тромбоз	5 (10,4)	Снижение СКФ	3 (17%)
АФС	6 (12,5)	Протеинурия	18 (37,5)
Миозит	5 (10,4)	Гематурия	19 (39,6)

глюкокортикостероидов на 25% от стартовой. Протеинурия снизилась незначительно, но в группе пациентов с волчаночным нефритом протеинурия увеличилась более чем в 2 раза, число пациентов с активным нефритом уменьшилось с 37,5 до 33,3%. Существенной динамики гематурии, уровней фракций С3 и С4 комплемента, клеточного состава крови (лейкоцитов, тромбоцитов), гемоглобина и СОЭ не отмечено, однако доля детей с тромбоцитопенией уменьшилась практически в 2 раза с 35,4 до 18,8%. Отсутствие выраженной динамики послужило поводом для назначения ритуксимаба большинству пациентов. Ритуксимаб назначали на фоне проводимой терапии по ранее описанной схеме. Наблюдение после инициации терапии ритуксимабом составило от 6 мес до 6 лет при медиане 0,75 [0,2; 2,75] года. У большинства пациентов удалось отследить трехлетний период терапии ритуксимабом. Медиана возраста на момент последнего обследования достигала 16,0 [14,0; 17,0]. Анализ эффективности ритуксимаба показал, что на фоне его применения достигнуто выраженное снижение индекса активности системной красной волчанки SELENA-SLEDAI уже в первый год терапии, с последующим продолжением снижения индекса активности. Отмечены существенное снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, нормализация уровня гемоглобина, СОЭ, комплемента С4. Уменьшилась доля пациентов с цитопениями; их полное отсутствие достигнуто у пациентов, получающих терапию в течение 3 лет. Число пациентов с активным волчаночным нефритом уменьшилось с 16 на момент инициации ритуксимаба до 1 через 3 года терапии. Отмечена существенная динамика протеинурии и гематурии, за исключением таковой у 1 пациента, не имевшего существенной динамики протениурии. Число пациентов с антифосфолипидным синдромом уменьшилось с 6 до 0 уже после первого введения ритуксимаба. В связи с клинически значимым снижением активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом удалось снизить суточную дозу глюкокортикостероидов на 90% от исходной: с 1,0 [0,6; 1,0] мг/кг/сут на момент дебюта заболевания до 0,1 [0,08; 0,1] мг/кг/сут у пациентов, получавших терапию в течение 3 лет. Данные по динамике активности системной красной волчанки до начала и на фоне терапии ритуксимабом представлены в табл. 4.

Нежелательные явления и профилактика инфекций. За время терапии летальный исход зафиксирован у 3 пациентов от проявлений высокоактивного течения системной красной волчанки, неконтролируемого синдрома активации макрофагов, ассоциированного с инфекциями. У одного ребенка развился генерализованный кандидоз через 6 мес от введения ритуксимаба, у второго ребенка — инвазивный диссеминированный аспергиллез через 1 нед от первого введения ритуксимаба, у тре-

тьего ребенка — инфекционный процесс, запущенный вирусом SARS-Cov2.

Среди нежелательных явлений зафиксированы следующие серьезные осложнения: после первого курса ритуксимаба у одного пациента был диагностирован менингит, вызванный *Lysteria monocytogenis* (дальнейшее лечение ритуксимабом у данного пациента продолжилось через 8 мес после выздоровления от менингита, было проведено еще 2 курса ритуксимаба без клинически значимых инфекционных осложнений). Кроме того, зафиксированы эпизод опоясывающего герпеса ($n=1$), новой коронавирусной инфекции между 2-м и 3-м курсами, не требовавшие лечения в стационаре ($n=2$); пневмония ($n=2$), средний отит ($n=1$), бронхит ($n=1$), остеомиелит надколенника ($n=1$), *herpes labialis* ($n=2$), конъюнктивит ($n=1$), халязионы век ($n=2$), а также острое респираторное заболевание, потребовавшее применения антибактериальной терапии ($n=2$).

Из неинфекционных осложнений у одного пациента после 3-го введения ритуксимаба отмечен транзиторный агранулоцитоз, потребовавший применения колониестимулирующего фактора и не сопровождавшийся инфекционными осложнениями. Терапия внутривенным иммуноглобулином применялась всего у 15 пациентов. Из них 11 получили терапию внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,4–0,5 г/кг с профилактической целью в разные сроки на фоне гипогаммаглобулинемии при уровне IgG <4,5 г/л без инфекционных осложнений. Применялась также заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином у пациентов в структуре терапии синдрома активации макрофагов и инфекционных осложнений. Следует отметить, что инфекционные осложнения чаще фиксировались в течение первого года терапии, не зависели от степени гипогаммаглобулинемии и деплеции В-лимфоцитов. Гипогаммаглобулинемия не коррелировала с числом В-лимфоцитов и частотой инфекционных осложнений. По мере прогрессирования деплеции и гипогаммаглобулинемии частота инфекционных осложнений, особенно тяжелых (требующих госпитализации) не увеличивалась. Для профилактики пневмоцистной пневмонии и респираторных инфекций применялась профилактика ко-тримоксазолом или азитромицином. Данные по инфекционной безопасности и степени управляемой иммуносупрессии представлены в табл. 5.

Обсуждение

Несмотря на многолетний опыт применения в терапии системной красной волчанки, ритуксимаб так и не получил официального одобрения ни во взрослой, ни в педиатрической практиках в связи с отсутствием клинических испытаний по оценке эффективности уровня А и В согласно Оксфордской шкале силы исследований [15]. Многочисленные серии ретроспективных исследований, клинические примеры показали эффективность ритуксимаба у пациентов с системной

Таблица 4. Динамика основных показателей у пациентов на момент дебюта заболевания, старта терапии и на фоне терапии ритуксимабом

Table 4. Dynamics of the main parameters of patients at the time of the disease's onset, the start of rituximab and during rituximab therapy

Параметр	Дебют СКВ	Старт РТМ	<i>p</i>	Через 1 год от РТМ	Через 2 года от РТМ	Через 3 года от РТМ	<i>p</i> *
Число пациентов	48	48	нп	35	19	8	нп
Индекс SLEDAI	16 [11,0; 23,5]	14 [7; 22]	0,0002	3 [0; 6,5]	2 [0; 6,0]	2 [1,0; 3,0]	0,01
Степень активности SLEDAI, абс. число (%)							
0 (0)	0	1 (2,0)	0,065	14 (40,0)	8 (42,1)	2 (25,0)	0,01
1 (1–5)	0 (0)	5 (10,4)		9 (25,7)	6 (31,6)	6 (75,0)	
2 (6–10)	10 (20,8)	15 (31,3)		8 (22,8)	5 (26,3)	0	
3 (11–19)	19 (39,6)	13 (27,1)		1 (2,9)	0	0	
4 (>= 20)	19 (39,6)	14 (29,2)		3 (8,6)	0	0	
Пациенты с повышенным уровнем АНФ, абс. число (%)	44 (91,7)	36 (75,0)	0,00001	17 (48,6)	12 (63,2)	3 (37,5)	0,043
Титр АНФ	2560 [1280; 5260]	640 [160; 1280]	0,008	640 [160; 2560]	640 [160; 1280]	1280 [160; 5120]	0,919
Пациенты с повышенным уровнем АТ к двуспиральной ДНК, абс. число (%)	33 (68,8)	20 (41,7)	0,008	4 (11,4)	5 (26,3)	1 (12,5)	0,016
Уровень антител к ДНК, ед/мл (норма < 25)	112 [1; 200]	25 [1; 130]	0,059	10,3 [0,0; 21]	26 [12; 65]	0 [0; 4,68]	0,144
Пациенты с активным нефритом, абс. число (%)	18 (37,5)	16 (33,3)	1,0	7 (20)	2 (10,5)	1 (12,5)	0,741
Протеинурия, г/л	0,3 [0,0; 1,1]	0,3 [0,03; 1,0]	0,001	0,07 [0,0; 0,34]	0,09 [0,0; 0,38]	3,05 [3,05; 3,05]	0,255
Протеинурия у пациентов с ВН, г/л	1,6 [0,9; 3,8]	3,4 [0,7; 3,8]	0,001	2,3 [0,6; 3,8]	1,8 [1,8; 1,8]	3,05 [3,05; 3,05]	0,255
Гематурия, эр. в п/зр.	40 [8; 86]	50 [6; 120]	0,191	0 [0; 13]	0 [0; 5]	0 [0; 0]	0,045
С3, г/л	0,72 [0,4; 1,2]	0,69 [0,5; 1,0]	0,889	1,1 [0,7; 1,3]	0,94 [0,9; 1,1]	0,99 [0,7; 1,1]	0,072
С4, г/л	0,12 [0,1; 0,2]	0,12 [0,1; 0,2]	0,398	0,18 [0,1; 0,3]	0,21 [0,1; 0,3]	0,19 [0,1; 0,3]	0,074
Пациенты с лейкопенией, абс. число (%)	12 (25,0)	10 (20,8)	0,629	8 (22,9)	4 (21,1)	0	0,328
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	5,5 [3,9; 8,8]	6,7 [4,1; 8,6]	0,819	5,4 [4,0; 6,5]	7,6 [4,5; 6,0]	5,2 [4,4; 7,0]	0,418
Пациенты с анемией, абс. число (%)	19 (39,6)	16 (33,3)	0,09	8 (22,9)	2 (10,5)	0	0,207
Гемоглобин, г/л	113 [95; 131]	115 [91; 132]	0,830	129 [110; 134]	129 [118; 135]	127 [122; 142]	0,144
Пациенты с тромбоцитопенией, абс. число (%)	17 (35,4)	9 (18,8)	0,005	3 (8,6)	0	0	0,079
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	235 [185; 307]	240 [118; 288]	0,696	245 [203; 302]	269 [216; 301]	231 [183; 265]	0,116
СОЭ, мм/ч	167 [8,0; 30,5]	15 [7,0; 22,0]	0,134	7 [5,0; 18,0]	4 [2,0; 9,0]	2 [2,0; 3,0]	0,004
Пациенты с АФС, абс. число (%)	6 (12,5)	6 (12,5)	нп	0	0	0	нп

Окончание таблицы 4

Пациенты, получающие терапию ГКС, абс. число (%)	45 (93,8)	45 (93,8)	1,0	30 (85,7)	14 (73,7)	7 (87,5)	0,169
ГКС, мг/кг/сут	1,0 [0,6; 1,0]	0,75 [0,2; 1,0]	0,035	0,1 [0,07; 0,2]	0,1 [0,07; 0,1]	0,1 [0,08; 0,1]	0,0003
Пациенты, получающие гидроксихлорохин, абс. число (%)	26 (54,2)	36 (75,0)	нп	27 (77,1)	16 (84,2)	7 (87,5)	нп
Цитостатическая терапия, абс. число (%)							
микофенолата мофетил	14 (29,2)	14 (29,2)	нп	21 (60,0)	13 (68,4)	5 (62,5%)	нп
азатиоприн	7 (14,6)	7 (14,6)		2 (5,7)	1 (5,3)	0	
циклоспорин	2 (4,2)	2 (4,2)		1 (2,9)	0	0	
циклофосфамид	24 (50,0)	24 (50,0)		8 (22,9)	3 (15,8)	0	
метотрексат	6 (12,5)	6 (12,5)		1 (2,9)	1 (5,3)	1 (12,5)	

Примечание. СКВ — системная красная волчанка; АНФ — антинуклеарный фактор; ВН — волчаночный нефрит; ГКС — глюкокортикостероиды; АФС — антифосфолипидный синдром; РТМ — ритуксимаб. p^* — в сравнении со значениями при инициации РТМ; нп — не применимо.

красной волчанкой разной степени активности, включая формы с катастрофическим течением, что вместе с экспертным мнением позволило внести ритуксимаб в алгоритмы терапии системной красной волчанки как детей, так и взрослых [1, 8, 11].

В нашем исследовании показана эффективность ритуксимаба в отношении основных параметров активности, таких как динамика иммунологических тестов, протеинурия, цитопения у пациентов, исходно не отвечавших на стандартную цитостатическую терапию. Следует отметить, что пациенты имели разную степень клинического и лабораторного ответа на ритуксимаб и это частично нашло отражение в разнонаправленной динамике ряда показателей. Полиморфизм клинических проявлений системной красной волчанки служит одним из факторов, затрудняющих стандартизацию пациентов и проводимой терапии, что существенно усложняет проведение рандомизированных клинических испытаний [17]. Проведены различные исследования с целью оценки эффективности ритуксимаба при системной красной волчанке у взрослых и детей. Различные исследования из разных стран мира продемонстрировали положительный эффект ритуксимаба при системной красной волчанке как у взрослых, так и у детей [1, 3, 4, 7, 14, 22, 23]. Отдельно следует отметить, что показана эффективность ритуксимаба для лечения волчаночного нефрита у взрослых и детей [3, 4, 14, 22, 24]. В нашем исследовании мы также отмечали положительную динамику в виде уменьшения доли пациентов с волчаночным нефритом, уменьшения степени протеинурии, гематурии. В нашей серии наблюдений у выживших пациентов ($n=45$) отмечалась положительная динамика в виде увеличения скорости клубочковой фильтрации, уменьшения концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты, одна пациентка была снята с диализа в связи с восстановлением функции почек. При проведении некоторых рандо-

мизированных исследований по оценке эффективности применения ритуксимаба при системной красной волчанке не был достигнут значимый эффект в течении заболевания, ввиду чего ритуксимаб предлагается использовать не как средство индукции ремиссии, а как вспомогательная терапия при системной красной волчанке в качестве дополнительной терапии при активном течении заболевания [12, 18].

Отечественных публикаций по эффективности ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой немного. В ретроспективном исследовании, выполненном в 2016 г., показаны положительные результаты применения ритуксимаба у 12 и 16 пациентов с ювенильной системной красной волчанкой соответственно [7, 25]. В нашем исследовании представлен опыт лечения 48 детей, которым ритуксимаб был назначен в случаях системной красной волчанки с высокой активностью, гематологическими нарушениями, рефрактерными к стандартной терапии, а также при невозможности снижения доз глюкокортикостероидов и наличии у данных пациентов признаков кортикостероидной токсичности. Наиболее часто в мировой литературе основными показаниями к назначению ритуксимаба также были неэффективность гормональной и цитостатической терапии в тяжелых случаях системной красной волчанки [5, 8, 12, 15, 17].

В нашем исследовании активность системной красной волчанки оценивалась при помощи индекса SELENA-SLEDAI, который существенно снизился на фоне терапии ритуксимабом, что совпадает с результатами других исследований в педиатрии [3, 4, 16]. В нескольких исследованиях показаны позитивная динамика гематологических показателей на фоне применения ритуксимаба, нормализация уровня комплемента и статистически значимое уменьшение титра антител к ДНК, что согласуется с результатами других публикаций [4, 10, 17, 23, 24]. Деплеция В-лимфоцитов как ключевой момент для успешности

Таблица 5. Частота применения средств профилактики, развития инфекционных осложнений, уровень В-лимфоцитов и гамма-глобулинов у детей, получавших терапию ритуксимабом

Table 5. The frequency of using of prophylactic agents, infectious events, the level of B-lymphocytes and gamma globulins in children treated with rituximab

Параметр	Старт РТМ (n=48)	Через 1 год от РТМ (n=35)	Через 2 года от РТМ (n=19)	Через 3 года от РТМ (n=8)
Пациенты, получавшие средства профилактики, абс. число (%)	19 (48,0)	18 (51,4)*	11 (57,9)*	6 (75,0)*
Ко-тримоксазол, абс. число (%)	9 (18,8)	6 (17,1)*	2 (10,5)*	1 (12,5)*
Азитромицин, абс. число (%)	0	1 (2,9)*	1 (5,3)*	0*
ВВИГ, абс. число (%)	13 (27,1)	15 (42,9)*	9 (47,4)*	6 (75,0)*
Инфекционные осложнения, абс. число (%)	нп	11 (31,4)	3 (15,8)*	2 (25)*
Число пациентов с гипогаммаглобулинемией, абс. число (%)	8 (16,7)	9 (25,7)*	5 (26,3)*	4 (50)*
IgG, г/л	11,7 [8,2; 13,9]	8,8 [6,9; 10,5]*	7,3 [4,9; 8,3]*	5,9 [3,7; 8,2]*
Число пациентов с деплецией В-лимфоцитов, абс. (%)	нп	11 (22,9)	8 (42,1)*	2 (25)*
В-лимфоциты, кл/УЛ	182 [50; 467]	2 [0,0; 20,0]*	112 [0,0; 326,0]*	65 [26,0; 189,0]*

Примечание. РТМ — ритуксимаб; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; * — *p* для всех параметров >0,05; нп — неприменимо.

терапии системной красной волчанки достигалась после инициации терапии ритуксимабом, аналогично результатам нашего исследования [23, 24]. Значительное уменьшение дозы глюкокортикостероидов на фоне терапии ритуксимабом в результате снижения активности заболевания продемонстрированы как в нашем исследовании, так и в исследованиях, выполненных другими авторами [1, 3, 23, 24]. Наиболее частым нежелательным эффектом ритуксимаба являются различные инфузионные реакции в виде лихорадки, недомогания, головной боли [7]. Из других неинфекционных осложнений отмечаются гематологические реакции в виде различных цитопений [24]. Среди инфекционных осложнений встречаются клинически значимые случаи, такие как септицемия; эндокардит, вызванный золотистым стафилококком, и нетяжелые инфекционные осложнения в виде лабиального герпеса, опоясывающего герпеса, кандидоза, ветряной оспы [4, 23, 24]. Имеются исследования, в которых инфекционные осложнения у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, не были отмечены, несмотря на имеющуюся тенденцию к гипогаммаглобулинемии [3, 17].

Наше исследование имело целый ряд ограничений, связанных с его ретроспективным характером, наличием утерянных данных, отсутствием единого

протокола по применению препаратов. Зачастую выбор лекарственной терапии, динамика терапии, сроки назначения ритуксимаба и показания к его применению носили субъективный характер и основывались на личном мнении/опыте лечащего врача, что не могло не отразиться на результатах исследования.

Заключение

Благодаря появлению и внедрению в практику препаратов генно-инженерной биологической терапии, в частности ритуксимаба, стали возможными более эффективное лечение больных системной красной волчанкой и минимизация побочных эффектов от стандартной терапии. Необходима оценка эффективности ритуксимаба не только как средства в случаях тяжелого течения системной красной волчанки и неэффективности стандартной терапии, но и как средства индукции ремиссии заболевания не только тяжелых, но среднетяжелых форм системной красной волчанки. Для этого требуются проведение проспективных плацебо-контролируемых исследований и сравнение эффекта от терапии ритуксимабом со стандартными болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, а также длительный период наблюдения после ее инициации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Watson L., Beresford M.W., Maynes C., Pilkington C., Marks S.D., Glackin Yu. et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24(1): 10–17. DOI: 10.1177/0961203314547793
2. Thakral A., Klein-Gitelman M.S. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther* 2016; 3(2): 209–219. DOI: 10.1007/s40744-016-0044-0
3. Sawhney S., Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an

- Indian cohort. *Lupus* 2021; 30(11): 1829–1836. DOI: 10.1177/09612033211034567
4. *Basu B., Roy B., Babu B.G.* Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 1013–1021. DOI: 10.1007/s00467-017-3583-x
 5. *Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1): 14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
 6. *Trindade V.C., Carneiro-Sampaio M., Bonfa E., Silva C.A.* An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Drugs* 2021; 23(4): 331–347. DOI: 10.1007/s40272-021-00457-z
 7. *Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. и др.* Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15(5): 497–504. [Alexeeva E.I., Denisova R.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Sleptsova T.V., Chomakhidze A.M. et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(5): 497–504. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1624
 8. *Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N. et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 9. *Chalhoub N.E., Wenderfer S.E., Levy D.M., Rouster-Stevens K., Aggarwal A., Savani S.I. et al.* International Consensus For The Dosing Of Corticosteroids In Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus With Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 74(2): 263–273. DOI: 10.1002/art.41930
 10. *Ruiz-Irastorza G., Bertsias G.* Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology* 2020; 59(5): 69–81. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa403
 11. *Арефьева А.Н.* Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология* 2019; 57(5): 578–583. [Arefyeva A.N. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2019; 57(5): 578–583. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2019-578-583
 12. *Bag-Ozbek A., Hui-Yuen J.S.* Emerging B-Cell therapies in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S252592
 13. *Wise L.M., Stohl W.* Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med* 2020; 7: 303. DOI: 10.3389/fmed.2020.00303
 14. *Davies R., Sangle S., Jordan N., Aslam L., Lewis M., Wedgwood R. et al.* Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22(6): 574–582. DOI: 10.1177/0961203313483376
 15. *Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.* Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(2): 265–281. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
 16. *Smith E.M.D., Lythgoe H., Midgley A., Beresford M.W., Hedrich, C.M.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol* 2019; 209: article 108274. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108274
 17. *Gunnarsson I., Jonsdottir T.* Rituximab treatment in lupus nephritis — where do we stand? *Lupus* 2013; 22(4): 381–389. DOI: 10.1177/0961203312471574
 18. *Hui-Yuen J.S., Nguyen S.C., Askana A.D.* Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25(10): 1086–1096. DOI: 10.1177/0961203316652491
 19. **Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ** (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ (as amended on 26.03.2022) «About the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation». (in Russ.)] <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g/> / Ссылка активна на 10.12.2022
 20. *Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E., Appel G.B. et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241–250. DOI: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
 21. *Mosca M., Bombardieri S.* Assessing remission in systematic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 2(6): 99–104
 22. *Stolyar L., Lahita R.G., Panush R.S.* Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus* 2020; 29(8): 892–912. DOI: 10.1177/0961203320928412
 23. *Tambralli A., Beukelman T., Cron R.Q., Stoll M.L.* Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2015; 42(3): 541–546. DOI: 10.3899/jrheum.140863
 24. *Willems M., Haddad E., Niaudet P., Kone-Paut I., Bensman A., Cochat P. et al.* Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148(5): 623–627. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
 25. *Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурагимова Ф.Н., Гурина О.П., Калашникова О.В., Часнык В.Г.* Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15(3): 295–300. [Kostik M.M., Kuchinskaya E.M., Abduragimova F.N., Gurina O.P., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(3): 295–300. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1567

Поступила: 31.10.22

Received on: 2022.10.31

Финансовая поддержка:

Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки РФ (соглашение № 075–15–2022–301).

Financing source:

The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.