

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
РИТУКСИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНОЙ
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

**Э.М. Калашникова¹, Р.К. Раупов^{1,2}, Н.А. Любимова³,
Е.М. Кучинская³, М.М. Костик^{1,3}**

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Национальный медицинский исследовательский центр детской
травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им.
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

elka_valieva@mail.ru

kost-mikhail@yandex.ru

Аннотация. В статье представлены результаты ретроспективного изучения эффективности и безопасности ритуксимаба у 48 детей с СКВ. Ритуксимаб назначали пациентам с высокоактивным течением заболевания с поражением почек и ЦНС, а также при резистентном или рецидивирующем течении, наличии признаков кортикостероидной токсичности. Доза вводимого препарата составляла 375 мг/м² еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2-4 инфузии) с повторными курсами каждые 6-12 месяцев в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиmuноглобулинемии IgG. Показано более эффективное и безопасное лечение ритуксимабом детей с системной красной волчанкой.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, ритуксимаб, эффективность, безопасность.

**THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB THERAPY
IN PATIENTS WITH JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

E.M. Kalashnikova¹, R.K. Raupov^{1,2}, N.A. Lyubimova³, E.M. Kuchinskaya³, M.M. Kostik^{1,3}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Ministry of Health of the Russian Federation,

²Turner National Medical Research Center for Children's
Orthopedics and Trauma Surgery,

³Almazov National Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. This article presents the results of a retrospective study of the efficacy and safety of rituximab in 48 children with SLE. Rituximab was administered to patients with a highly active course of the disease with renal and CNS damage, as well as in case of a resistant or relapsing course, the presence of signs of corticosteroid toxicity. The dose of administered drug was 375 mg/m² weekly, not more than 500 mg per infusion (2-4 infusions) with repeated courses every 6-12 months, depending on the degree of disease activity, the severity of B-cell depletion, the level of hypoinmunoglobulinemia IgG. Rituximab has been shown to treat children with systemic lupus erythematosus more effectively and safely.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, rituximab, efficacy, safety.

Введение. Ювенильная системная красная волчанка – наиболее часто встречающееся заболевание соединительной ткани у детей до 18 лет, характеризующееся мультиорганным вовлечением и серьезным прогнозом [1]. Тяжесть поражения у молодых пациентов, обусловлена более высокой частотой поражения почек и центральной нервной системы (ЦНС), а также системы кроветворения [2,3].

В патогенезе системной красной волчанки играют роль, как аутовоспалительные (развитие системного васкулита за счет цитокин-зависимого повреждения эндотелия, гиперпродукция интерферона I типа), так и аутоиммунные (нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам) механизмы, что проявляется в виде гиперпродукции и гиперфункции В-лимфоцитов, вырабатывающих разнообразные аутоантитела в большом количестве [4,5].

Среди подходов к терапии ювенильной системной красной волчанки одним из основных является применение глюкокортикостероидов [3,6]. Токсичность кортикостероидов и необходимость их длительного использования требует применения стероидсберегающей терапии, позволяющей надежно контролировать заболевание и минимизировать токсичность кортикостероидов [2,7]. Стандартная терапия цитостатическими

препаратами (такими как азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты, циклофосфамид и др.) сопровождается различными нежелательными явлениями в виде влияния на гемопоэз, токсического влияния на печень и почки, повышенного риска бесплодия и отсроченного риска злокачественных новообразований у взрослых, превышающего популяционный [3,6,8]. Применение генно-инженерной биологической терапии в ревматологии позволило существенно модифицировать течение и исходы многих ревматических заболеваний [2,8]. Для лечения системной красной волчанки у детей в настоящее время используют два биологических препарата: ритуксимаб и белимумаб.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека IgG1-k, обладающее сродством к поверхностным CD-20 антигенам В-лимфоцитов, тем самым воздействуя на одно из ключевых звеньев патогенеза волчанки [4,9,10]. Данный поверхностный антиген имеется исключительно на зрелых В-лимфоцитах, а также на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и плазматических клетках [9]. 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 неуспеха стандартной терапии, однако позиция применения ритуксимаба в качестве стартовой терапии в комбинации с кортикостероидами и небиологическими болезнью - модифицируемыми противоревматическими препаратами остается открытой и требует большего числа доказательств эффективности и безопасности [3,7,8,11-15]. Несмотря на известную клиническую эффективность препарата несколько ретроспективных сравнительных исследований не показали преимуществ ритуксимаба по сравнению с традиционной терапией небиологическими болезнью - модифицируемыми противоревматическими препаратами, а проспективных плацебо-контролируемых исследований со стандартизированной небиологической терапией болезнью - модифицируемыми противоревматическими препаратами не было проведено [8,12,16].

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

Материал и методы исследования. В ретроспективное 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 гг. Диагноз системной красной волчанки у пациентов до 18 лет был установлен согласно критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. 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 приближенному к возрасту 18 лет.

Показаниями к назначению ритуксимаба были: 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 кортикостероидов, заместительной терапии (гемотрансфузия, трансфузия тромбоцитов); 3) наличие признаков кортикостероидной токсичности при невозможности снижения дозы кортикостероидов до 10 мг/сутки или 0,2 мг/кг/сутки, 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 [17]. Законные представители и пациента, а также сами пациенты в возрасте 15 лет и старше подписывали отдельное информированное согласие на применение ритуксимаба. Ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м² еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2-4 инфузии) с повторными курсами каждые 6-12 месяцев в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиmuноглобулинемии IgG.

Пациенты оценивались в следующие временные интервалы: 1) дебют системной красной волчанки, 2) перед первым назначением ритуксимаба и 3) последний визит пациента. В каждой временной точке обследования оценивались следующие показатели: клинические и лабораторные данные, индекс активности заболевания суточная доза глюкокортикостероидов. Прекращение наблюдения

осуществлялось в случаях смерти пациента, либо прекращения наблюдения, связанного с переходом пациента во взрослую сеть, сменой медицинского учреждения или прекращения терапии ритуксимабом в связи с достижением стойкой ремиссии, нежеланием продолжать терапию, развитием нежелательных явлений, послуживших поводом к прекращению такой терапии.

Среди лабораторных данных оценивались клеточный состав крови: число лейкоцитов, тромбоцитов, уровни гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка, С3 и С4 фракций комплемента; антинуклеарного фактора, антител к ДНК, IgG, субпопуляционный состав лимфоцитов; для пациентов с волчаночным нефритом оценивалась степень протеинурии. Класс волчаночного нефрита устанавливался по результатам проведенной нефробиопсии в соответствии с классификацией люпус-нефрита [18]. Индекс активности системной красной волчанки рассчитывался по шкале SELENA-SLEDAI.

Учитывались все доступные для анализа нежелательные явления во время терапии ритуксимабом, среди которых наиболее значимыми были случаи летального исхода, инфекционные заболевания и гематологические отклонения. Этическая экспертиза: исследование было 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 произведена оценка количественных показателей на предмет соответствия 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 двух зависимых группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, в трех и более группах с помощью критерия Фридмана. Результаты 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 исследования и их обсуждение. В представленной группе из 48 пациентов 75% (36 человек) составляют девочки. Медиана возраста на момент исследования составляет 18 лет (16; 20). Медиана возраста на момент дебюта заболевания – 13 лет (11,5; 15). Волчаночный нефрит был диагностирован у 18 (37,5%) пациентов, из которых у 9 имелся III и IV классы люпус-нефрита по данным проведенной нефробиопсии. Также у 2 детей (11%) имелось значимое повышение креатинина при первом наблюдении, у 3 детей (17%) отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации и двое из них (11%) получали заместительную почечную терапию диализом. Поражение ЦНС отмечалось более чем у половины больных – 26 человек (52%). Синдром активации макрофагов имел место у 7 (14,6%) пациентов. Ниже представлена подробная характеристика пациентов на момент дебюта заболевания (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика пациентов на момент дебюта заболевания

Клинические проявления	n (%)	Лабораторные изменения	n (%)
Поражение кожи n, (%)	42 (87,5)	Анти- Sm/RNP антитела n, (%)	9 (18,8)
Поражение слизистых n, (%)	18 (37,5)	Антитела к гликопротеидам n, (%)	11 (22,9)
Артрит n, (%)	32 (66,7)	Антитела к кардиолипинам n, (%)	12 (25,0)
Плеврит n, (%)	14 (29,2)	Положительная реакция Кумбса n, (%)	18 (37,5)
Перикардит n, (%)	11 (22,9)	Снижение СКФ n, (%)	3 (17%)
Асцит n, (%)	11 (22,9)	Протеинурия n, (%)	18 (37,5)
Нефрит n, (%)	18 (37,5)	Гематурия n, (%)	19 (39,6)
Миокардит n, (%)	7 (14,6)	Нефробиопсия	11 (22,9)
Поражение ЦНС n, (%)	26 (54,2)	Класс волчаночного нефрита II n, (%) III n, (%) IV n, (%) V n, (%)	1 (9,1) 2 (18,2) 7 (63,6) 1 (9,1)
Лимфаденопатия n, (%)	10 (20,8)		
Поражение легких n, (%)	8 (16,7)		
Лихорадка n, (%)	25 (52,1)		
Тромбоз n, (%)	5 (10,4)		

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 больных (77%) получили внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в разовой дозе 15-30 мг/кг в течение трех дней.

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, что позволило снизить суточную дозу пероральных глюкокортикостероидов на 25% от стартовой. Протеинурия снизилась незначительно, но в группе пациентов с волчаночным нефритом протеинурия выросла более чем в 2 раза, число пациентов с активным нефритом уменьшилось с 37,5% до 33,3%. Существенной динамики гематурии, уровней С3 и С4 фракций комплемента, клеточного состава крови (лейкоцитов, тромбоцитов), гемоглобина и СОЭ не было отмечено, однако доля детей с тромбоцитопенией уменьшилась

практически в два раза с 35,4% до 18,8%. Отсутствие выраженной динамики послужило поводом для назначения ритуксимаба подавляющему числу пациентов. Ритуксимаб назначался на фоне уже проводимой терапии по вышеописанной схеме. Наблюдение после инициации терапии ритуксимабом составило от 6 месяцев до 6 лет при медиане – 0,75 лет (0,2; 2,75). У большинства пациентов удалось отследить трехлетний период терапии ритуксимабом. Медиана возраста на момент последнего обследования – 16,0 лет (14,0; 17,0). Анализ эффективности ритуксимаба показал, что на фоне его применения отмечено выраженное снижение индекса активности системной красной волчанки SELENA-SLEDAI, уже в первый год терапии, с последующим продолжением снижения индекса активности. Отмечено существенное снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, нормализация уровня гемоглобина, СОЭ, комплемента С4. Уменьшилась доля пациентов с цитопениями вплоть до их полного отсутствия у пациентов получающих терапию в течение трех лет. Число пациентов с активным волчаночным нефритом уменьшилось с 16 человек на

момент инициации ритуксимаба до 1 человека через 3 года терапии. Отмечена существенная динамика протеинурии и гематурии, за исключением 1 пациента, не имевшего существенной динамики протениурии. Число пациентов с антифосфолипидным синдромом уменьшилось с 6 человек до 0 уже после первого введения ритуксимаба. В связи со значимым снижением активности заболевания на фоне терапии

ритуксимабом удалось снизить суточную дозу глюкокортикостероидов на 90% от исходной: с 1,0 мг/кг/сут. (0,6; 1,0) на момент дебюта заболевания до 0,1 мг/кг/сутки (0,08; 0,1) у пациентов, получавших терапию в течение 3 лет. Данные по динамике активности системной красной волчанки на фоне терапии ритуксимабом представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика основных показателей на фоне терапии ритуксимабом

Параметр	старт РТМ	Последнее наблюдение	p^*
Количество пациентов, n	48	45	нп
Индекс SLEDAI	14 (7; 22)	4 (0; 8,0)	0.00002
0 (0)	1 (2,0)	16 (33,3)	0.001
1 (1-5)	5 (10,4)	12 (25,0)	
2 (6-10)	15 (31,3)	11 (22,9)	
3 (11-19)	13 (27,1)	3 (6,3)	
4 (≥ 20)	14 (29,2)	6 (12,5)	
Пациенты с повышенным уровнем АНФ п, (%)	36 (75,0)	30 (62,5)	0.189
Титр АНФ	640 (160; 1280)	640 (160; 1280)	0.064
Пациенты с повышенным уровнем АТ к двуспиральной ДНК п, (%)	20 (41,7)	11 (22,9)	0.034
Уровень антител к ДНК, U/ml (норма < 25)	25 (1; 130)	0 (0; 27)	0.008
Пациенты с активным нефритом п, (%)	16 (33,3)	7/45 (15,6)	1.0
Протеинурия, г/л	0,3 (0,03; 1,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0.004
Гематурия, эр. в п/зр	50 (6; 120)	0,0 (0,0; 1,0)	0.0016
С3, г/л	0,69 (0,5; 1,0)	0,91 (0,58; 1,07)	0.156
С4, г/л	0,12 (0,1; 0,2)	0,15 (0,11; 0,21)	0.016
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,7 (4,1; 8,6)	6,1 (5,0; 8,4)	0.468
Гемоглобин, г/л	115 (91; 132)	128 (107; 134)	0.063
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	240 (118; 288)	244 (191; 304)	0.729
СОЭ, мм/ч	15 (7,0; 22,0)	7 (2; 20)	0.054
Пациенты, получающие терапию ГКС п, (%)	45 (93,8)	40 (83,3)	0.00001
ГКС, мг/кг/сут.	0,75 (0,2; 1,0)	0,1 (0,08; 0,28)	0.000001

Примечание: СКВ – системная красная волчанка, АНФ – антинуклеарный фактор, ВН – волчаночный нефрит; ГКС – глюкокортикостероиды; РТМ – ритуксимаб, нп - не применимо.

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 - генерализованный кандидоз через 6 месяцев от введения ритуксимаба, у второго ребенка – инвазивный диссеминированный аспергиллез через неделю от первого введения ритуксимаба, у третьего ребенка – инфекционный процесс, запущенный вирусом SARS-Cov2.

Среди нежелательных явлений были 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 месяцев после выздоровления от менингита, было проведено еще 2 курса ритуксимаба без серьезных инфекционных осложнений). Также были зафиксированы: эпизод опоясывающего герпеса (n=1), новой коронавирусной инфекции между 2 и 3 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 был отмечен транзиторный агранулоцитоз, потребовавший применения колониестимулирующего фактора и не сопровождавшийся инфекционными осложнениями. Терапия внутривенным иммуноглобулином применялась всего у

15 пациентов. 11 из них 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 событий. Также заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином применялась у пациентов в структуре синдрома активации макрофагов и инфекционных осложнений. Следует отметить, что инфекционные осложнения чаще фиксировались в течение первого года терапии, не коррелировали со степенью гипогаммаглобулинемии и деплецией В-лимфоцитов. Гипогаммаглобулинемия не коррелировала с числом В-лимфоцитов и частотой инфекционных событий. По мере прогрессирования деплеции и гипогаммаглобулинемии частота инфекционных событий, особенно тяжелых (требующих госпитализации) не нарастала. Для профилактики пневмоцистной пневмонии и респираторных инфекций применялась профилактика ко-тримоксазолом или азитромицином.

Ритуксимаб, несмотря на многолетний опыт применения в терапии системной красной волчанки, так и не получил официального одобрения ни во взрослой, ни в педиатрической практике в связи с отсутствием клинических испытаний эффективности уровня А и В, согласно Оксфордской шкале силы исследований [13]. Многочисленные серии ретроспективных исследований, клинические примеры показали эффективность ритуксимаба у пациентов с системной красной волчанкой разной степени активности, включая формы с катастрофическим течением, что вместе с экспертным мнением позволили внести ритуксимаб в алгоритмы терапии системной красной волчанки как детей, так и взрослых [1,7,8].

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. В настоящий момент были 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 [1,2,3,5,10,19,20]. Отдельно следует отметить, что была показана эффективность ритуксимаба для лечения волчаночного нефрита у взрослых и детей [2,3,10,19,21]. В нашем исследовании мы также отмечали положительную динамику в виде уменьшения доли пациентов с волчаночным нефритом, уменьшения степени протеинурии, гематурии. В нашей серии наблюдения, 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 заместительной почечной терапии в связи с восстановлением почечной функции. Наиболее часто в мировой литературе основными показаниями к назначению ритуксимаба также были неуспешность гормональной и цитостатической терапии в тяжелых случаях системной красной волчанки [7,12,13,15].

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 [2,3,14]. В нескольких исследованиях была показана позитивная динамика гематологических показателей на фоне применения ритуксимаба, нормализация комплемента и статистически значимое уменьшение титра антител к ДНК, согласующиеся с результатами других публикаций [3, 15, 20, 21, 22]. Значительное уменьшение дозы кортикостероидов на фоне терапии ритуксимабом, в результате снижения активности заболевания, были продемонстрированы как в нашем исследовании, так и в исследованиях, выполненных другими авторами [1,2,20,21]. Наиболее частым нежелательным эффектом ритуксимаба являются различные инфузионные реакции в виде лихорадки, недомогания, головной боли [5]. Среди инфекционных осложнений встречаются серьезные случаи, такие как септицемия; эндокардит, вызванный золотистым стафилококком, и нетяжелые инфекционные осложнения в виде лабиального герпеса, опоясывающего герпеса, кандидоза, ветряной оспы [3,20,21]. Имеются исследования, в которых инфекционные осложнения у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, не были отмечены, несмотря на имеющуюся тенденцию к гипогаммаглобулинемии [2,15].

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, стало возможным более эффективное лечение системной красной волчанки и минимизирование побочных эффектов от стандартной терапии. Необходима оценка эффективности ритуксимаба не только как средство в случаях тяжелого течения системной красной волчанки и безуспешности стандартной терапии, но

и как средство индукции ремиссии заболевания не только тяжелых, но среднетяжелых форм системной красной волчанки, для чего необходимо проведение проспективных плацебо-контролируемых исследований и сравнение эффекта от терапии ритуксимабом со стандартными болезнью-модифицируемыми противоревматическими препаратами, а также длительный период наблюдения после его инициации.

Литература

1. Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pilkington C, Marks SD, Glackin Y 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. <https://doi.org/10.1177/0961203314547793>
2. 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. <https://doi.org/10.1177/09612033211034567>
3. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatric nephrology*. 2017;32(6):1013-1021. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3583-x>
4. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Drugs* 2021;23(4):331–347. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>
5. 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.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1624>
6. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology and Therapy*. 2016;3(2):209-219. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0044-0>
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6):736-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

8. 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.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-578-583>
9. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. Frontiers in Medicine. 2020;7:303. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00303>
10. 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. <https://doi.org/10.1177/0961203313483376>
11. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021;80(1):14-25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
12. Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell therapies in systemic lupus erythematosus. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2021;17:39-54. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S252592>
13. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. American Journal of Kidney Diseases. 2020;76(2):265-281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
14. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. Clinical Immunology. 2019;209: article 108274. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108274>
15. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis – where do we stand? Lupus. 2013;22(4):381–389. <https://doi.org/10.1177/0961203312471574>
16. Hui-Yuen JS, Nguyen SC, Askanase AD. Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(10):1086–1096. <https://doi.org/10.1177/0961203316652491>
17. Федеральный закон от 21.11.2011 N 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.)]. [Ссылка активна на 10.12.2022]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.
18. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(2):241-250. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D>
19. Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. Lupus. 2020;29(8):892-912. <https://doi.org/10.1177/0961203320928412>

20. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(3):541–546. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140863>
21. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Kone-Paut I, Bensman A, Cochat P et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(5):623-627. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.01.041>
22. 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kaa403>