

**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 гипои иммуноглобулинемии 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 белимуаб.

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 гипои иммуноглобулинемии 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 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			
Лимфаденопатия n, (%)	10 (20,8)			II n, (%)	1 (9,1)
Поражение легких n, (%)	8 (16,7)			III n, (%)	2 (18,2)
Лихорадка n, (%)	25 (52,1)			IV n, (%)	7 (63,6)
Тромбоз n, (%)	5 (10,4)			V n, (%)	1 (9,1)

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 n, (%)	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 n, (%)	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 n, (%)	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, $\times 10^9$ /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, $\times 10^9$ /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 n, (%)	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 *Listeria 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 терапии 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 котримоксазолом 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>