

Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии

М.И. Каледа, И.П. Никишина, Е.В. Николаева, А.Н. Шаповаленко, Е.С. Федоров, Т.Н. Пачкория

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Каледа Мария Игоревна, kaleda-mi@yandex.ru

Contacts: Maria Kaleda, kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 11.12.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования: проанализировать безопасность ритуксимаба (РТМ) у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 81 пациент детского возраста с подтвержденным диагнозом иммуновоспалительного ревматического заболевания. Проанализированы данные по безопасности применения РТМ для всех пациентов, получивших по крайней мере одну инфузию препарата. Всем пациентам проводилось стандартное обследование в соответствии с диагнозом до назначения терапии РТМ. Доза РТМ на введение определялась из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела; препарат вводился один раз в неделю в течение от 1 до 4 последовательных недель в зависимости от количества лимфоцитов CD19, определяемого после инфузии, и переносимости терапии.

Результаты. Среди пациентов, включенных в исследование, 38 (46,9%) имели системную красную волчанку (СКВ), 16 (19,75%) – ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант (из них 14 (87,5%) имели РФ-позитивный вариант ЮИА), 9 (11,1%) – ЮИА с системным началом (сЮИА), 6 (7,4%) – системную склеродермию (ССД), 5 (6,2%) – первичный синдром Шегрена (СШ), 2 (2,5%) – ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), 4 (4,9%) – смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), 1 (1,25%) – ливедоидную васкулопатию. 53 (65,4%) пациентам было проведено более одного курса терапии РТМ, максимальное количество курсов – 10.

Нежелательные реакции (НР) легкой и средней степени тяжести были зарегистрированы у 23 (28,4%) пациентов, включая инфекции верхних дыхательных путей – у 7 (8,6%), инфекции мочевыводящих путей – у 2 (2,5%), легкие инфузионные реакции, которые не требовали прекращения терапии, – у 2 (2,5%), клинически незначимые нейтропении (I–II степени) – у 4 (4,9%), снижение уровня IgG – у 14 (17,5%) пациентов (медиана – 5,5 [4,0; 6,9] г/л). У 2 пациенток с сЮИА была зафиксирована стойкая гипогаммаглобулинемия на протяжении 3 и 5 лет соответственно после последней инфузии РТМ. Частота развития инфекций у пациентов с низким уровнем IgG составила 35,7%, у пациентов с нейтропенией инфекционных осложнений не зарегистрировано. Серьезные НР имели место у 16 (19,7%) пациентов: сепсис – у 4 (4,9%), пневмония – у 3 (3,7%), *herpes zoster* – у 1 (1,2%), серьезные инфузионные реакции – у 2 (2,5%), серьезные постинфузионные реакции в течение 3–10 дней – у 4 (4,9%) (у 3 (3,7%) пациентов – синдром активации макрофагов (САМ), у 1 (1,2%) – геморрагический васкулит). Летальный исход зафиксирован у 2 пациенток с СКВ, течение которой осложнилось САМ до начала терапии ритуксимабом, в связи с неэффективностью терапии. В целом различные НР были зарегистрированы у 55,6% пациентов с сЮИА, у 52,6% пациентов с СКВ, у 50% пациентов с ССД и ЮДМ и у 80% пациентов с первичным СШ. Прекращение терапии из-за серьезных НР наблюдалось у 15 (18,5%) пациентов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности терапии РТМ при приемлемом профиле безопасности у детей с ревматическими заболеваниями. Применение РТМ требует тщательного мониторинга терапии, прежде всего с учетом риска инфекций, несмотря на то, что в данном исследовании частота инфекционных осложнений была низкой. Снижение уровня IgG наблюдалось у небольшой части пациентов и не коррелировало с частотой инфекций.

Ключевые слова: ритуксимаб, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нежелательные реакции
Для цитирования: Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкория ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208–214.

RITUXIMAB FOR RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SAFETY OF THERAPY

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Ekaterina V. Nikolaeva, Anna N. Shapovalenko, Evgeny S. Fedorov, Tamari N. Pachkorina

Objective: to analyze the safety of rituximab (RTM) in children with various rheumatic diseases.

Materials and methods. The retrospective study included 81 pediatric patients with a confirmed diagnosis of rheumatic disease. Data on the safety of RTM were analyzed for all patients who received at least one infusion of the drug. All patients underwent a standard clinical, laboratory and instrumental examination in accordance with the verified diagnosis before the appointment of RTM therapy. The dose of RTM for administration was calculated based on 375 mg/m² of body surface area, the drug was administered once a week for 1 to 4 consecutive weeks, depending on the number of CD19 lymphocytes determined after the infusion, and the tolerability of therapy.

Results. Among the patients included in the study, 38 (46.9%) were with systemic lupus erythematosus (SLE), 16 (19.75%) – with juvenile idiopathic arthritis (JIA), polyarticular variant (14 (87.5%) of them – RF-positive), 9 (11.1%) – with juvenile idiopathic arthritis with systemic onset (sJIA), 6 (7.4%) – with systemic sclerosis (SSc),

5 (6.2%) – with primary Sjogren's syndrome, 2 (2.5%) – with juvenile dermatomyositis, 4 (4.9%) – with mixed connective tissue disease, and 1 – with livedoid vasculopathy. 53 (65.4%) patients underwent more than one course of RTM therapy, with a maximum of 10 courses. The total number of infusions was 198. The median time between each course was 182 [156–315] days. RTM was effective in 67 (95%) patients, ineffective in 2 (2.5%) patients with sJIA, 2 (2.5%) patients with SLE and macrophage activation syndrome (MAS).

Adverse reactions (AE) of mild to moderate severity were reported in 23 (28.4%) patients, including upper respiratory tract infections – in 7 (8.6%), urinary tract infections – in 2 (2.5%), mild infusion reactions that did not require discontinuation of therapy – in 2 (2.5%), clinically insignificant neutropenia (I–II degree) – in 4 (4.9%), a decrease in IgG levels – in 14 (17.5%) patients (median – 5.5 [4.0; 6.9] g/l). Two patients with sJIA had persistent hypogammaglobulinemia for 3 and 5 years after the last RTM infusion, respectively. The incidence of infections in patients with low IgG levels was 35.7%, and no cases were registered in patients with neutropenia. Serious AE was reported in 16 (19.7%) patients: sepsis – in 4 (4.9%), pneumonia – in 3 (3.7%), herpes zoster – in 1 (1.2%), serious infusion reactions – in 2 (2.5%), serious postinfusion reactions within 3–10 days – in 4 (4.9%) (in 3 patients (3.7%) – MAS, in 1 (1.2%) – hemorrhagic vasculitis); death was registered in 2 cases of SLE and MAS (therapy of RTM was inefficient). In general, various AE were reported in 55.6% of patients with sJIA, 52.6% of patients with SLE, 50% of patients with SSc and juvenile dermatomyositis, and 80% of patients with primary Sjogren's syndrome. Discontinuation of therapy due to serious AE was observed in 15 (18.5%) patients.

Conclusion. Our study demonstrated that RTM therapy is highly effective with an acceptable safety profile in children with rheumatic diseases.

The safety data obtained indicate the need for careful monitoring of therapy, primarily taking into account the risk of infection, despite the fact that in this study the frequency of infectious complications was not high. A decrease in IgG level was observed in a small proportion of patients and did not correlate with the incidence of infections.

Key words: rituximab, adverse reactions, immune-mediated rheumatic diseases

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkoria TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):208–214 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214

В соответствии с данными современных исследований патогенез иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) связан с нарушением В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам [1, 2]. Поэтому В-клетки представляются перспективной «мишенью» для терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при широком круге ИВРЗ [1, 3].

Большинство исследований, посвященных практическим аспектам анти-В-клеточной терапии, связаны с изучением эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ), моноклонального химерного антитела к антигену CD20 [1, 3]. Хороший клинический эффект терапии РТМ у больных с ИВРЗ обусловлен быстрой и длительной деплецией В-клеток в периферической крови, что коррелирует со значительным снижением активности заболевания, начиная с ранних сроков после начала терапии [1, 2, 3].

РТМ официально зарегистрирован для лечения у взрослых пациентов ревматоидного артрита (РА), АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), вульгарной пузырчатки и используется по незарегистрированным показаниям («off-label») для лечения широкого круга ИВРЗ, включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), дермато/полимиозит (ДМ/ПМ), криоглобулинемический васкулит [3]. Однако РТМ существенно реже используется у детей и подростков в связи с серьезными ограничениями в педиатрической ревматологии по назначению препаратов, имеющих статус «off-label». В настоящее время этот препарат одобрен только FDA (The U. S. Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите у детей в возрасте от 2 лет и старше [4]. В то же время имеются многочисленные данные, свидетельствующие об успешном применении РТМ в педиатрической ревматологии для лечения ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний [5–7]. РТМ включен в Международные рекомендации по диагностике, мониторингу и терапии СКВ с ювенильным началом [8], отечественные клинические рекомендации по лечению СКВ у детей [9], а также в клинические рекомендации по лечению ЮИА, серопозитивного по РФ [10], ЮИА с системным

началом (сЮИА) [11]. В рекомендациях ACR (American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов) по терапии отдельных субтипов ЮИА подчеркивается необходимость обсуждения возможности раннего назначения РТМ как перспективного подхода к терапии серопозитивного ЮИА [12]. Нам представляется целесообразным проанализировать безопасность РТМ у детей с различными ИВРЗ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включен 81 пациент детского возраста с подтвержденным диагнозом ИВРЗ. РТМ назначался при недостаточной эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или в тех случаях, когда изначально имелись факторы неблагоприятного прогноза за счет высокой активности заболевания. Были проанализированы данные по безопасности применения РТМ для всех пациентов, которые получили по крайней мере одну инфузию препарата. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с верифицированным диагнозом до назначения терапии РТМ. Доза РТМ на введение определялась из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела; препарат вводился один раз в неделю в течение от 1 до 4 последовательных недель в зависимости от количества лимфоцитов CD19, определяемого после инфузии, и переносимости терапии. Родители пациентов подписывали информированное согласие на применение РТМ в связи со статусом препарата «off-label», согласие на использование персональных данных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, 38 (46,9%) имели СКВ, 16 (19,75%) – ЮИА, полиартикулярный вариант (из них 14 (87,5%) имели РФ-позитивный вариант ЮИА), 9 (11,1%) – сЮИА, 6 (7,4%) – ССД, 5 (6,2%) – первичный СШ, 2 (2,5%) – ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), 4 (4,9%) – смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), 1 (1,25%) – ливедоидную

васкулопатию. Большинство пациентов были девочки – 69 (85,2%). Медиана возраста начала заболевания составляла 11,6 [7,9; 14,3] года, медиана возраста начала терапии – 15,2 [12,5; 16,85] года, медиана длительности заболевания – 2,8 [1,0; 4,6] года. 95% пациентов имели предшествующий опыт применения глюкокортикоидов (ГК), в том числе 58% – в высоких дозах и внутривенно. Все пациенты получали синтетические БПВП, в том числе 57,7% – более одного препарата: 53,5% пациентов получали метотрексат, 45,1% – гидроксихлорохин, 22,5% – микофенолата мофетил, 21% – азатиоприн, 19,7% – циклофосфан, 9,8% – циклоспорин А, 4,2% – лефлуномид. 23,9% пациентов имели опыт предшествующей терапии другими ГИБП (пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА и с сЮИА) с развитием вторичной неэффективности/непереносимости терапии либо с СШ при полиартикулярном ЮИА, что потребовало отмены терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО-α). 53 (65,4%) пациентам было выполнено более одного курса терапии РТМ, максимальное количество курсов – 10. Общее количество инфузий составило 198. Медиана длительности интервала между каждым курсом РТМ составляла 182 [156–315] дня. РТМ был эффективен у 67 (95%) пациентов, неэффективен – у 2 (2,5%) пациенток с сЮИА и 2 (2,5%) пациенток с СКВ и синдромом активации макрофагов (САМ).

Нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 23 (28,4%) пациентов (рис. 1), включая инфекции верхних дыхательных путей – у 7 (8,6%), инфекции мочевыводящих путей – у 2 (2,5%), легкие инфузионные реакции, которые не требовали прекращения терапии, – у 2 (2,5%), клинически незначимые нейтропении (I–II степени) – у 4 (4,9%), снижение уровня IgG – у 14 (17,5%) пациентов (медиана – 5,5 [4,0; 6,9] г/л). У 2 пациенток с сЮИА была зафиксирована стойкая гипогаммаглобулинемия на протяжении 3 и 5 лет соответственно после последней инфузии РТМ. Повышенная относительно популяционных сезонных показателей частота развития инфекций у пациентов с низким уровнем IgG составила 35,7%, у пациентов с нейтропенией инфекционных осложнений не зарегистрировано. Серьезные НР были выявлены в общей сложности у 16 (19,7%) пациентов: сепсис – у 4 (4,9%), пневмония – у 3 (3,7%), herpes zoster – у 1 (1,2%), серьезные инфузионные реакции – у 2 (2,5%), серьезные

постинфузионные реакции – у 4 (4,9%) (у 3 (3,7%) пациентов – САМ, у 1 (1,2%) – геморрагический васкулит). Постинфузионные реакции фиксировались на сроках от 2 до 10 дней после введения РТМ, во всех случаях в качестве первого признака наблюдались обширные поражения кожных покровов с быстрым положительным ответом на внутривенное введение ГК (рис. 2, 3). Летальный исход зафиксирован у 2 пациенток с СКВ, течение которой осложнилось САМ до начала терапии РТМ, через 8 и 10 недель после введения РТМ, назначение которого оказалось неэффективным. В целом различные НР были зарегистрированы у 55,6% пациентов с сЮИА, у 52,6% пациентов с СКВ, у 50% пациентов с ССД и ЮДМ и у 80% пациентов с первичным СШ. Прекращение терапии из-за серьезных НР наблюдалось у 15 (18,5%) пациентов.

Обсуждение

В настоящее время накоплен большой позитивный опыт по применению РТМ у детей с ИВРЗ при рефрактерности к стандартной терапии [13, 14, 15], в первую очередь при СКВ [16–20], в том числе в России [21–24]. В нашем исследовании терапия РТМ дала отчетливый положительный результат у 95% пациентов. Введение препарата осуществлялось из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела на инфузию, еженедельно, от 1 до 4 инфузий последовательно на курс (данная схема продемонстрировала свою эффективность в ряде исследований [14, 23, 24]) либо с интервалом в 2 недели [17], что не оказывало негативного эффекта на ее результат.

Данные по безопасности РТМ у детей с ИВРЗ противоречивы (табл. 1). Наиболее распространенными НР у детей были легкие инфузионные реакции и инфекции [14–20, 23], что соответствует частоте этих осложнений у взрослых [3, 25, 26, 27].

В исследовании А. Tambralli и соавт. [14] зарегистрировано небольшое число инфузионных реакций (5,6% от общего числа инфузий), которое в большинстве случаев не препятствовало проведению последующих введений РТМ с развитием повторных эпизодов инфузионной реакции при хорошей эффективности терапии. О. Nwobi и соавт. [20], которые изучали применение РТМ у 51 пациента с люпус-нефритом,

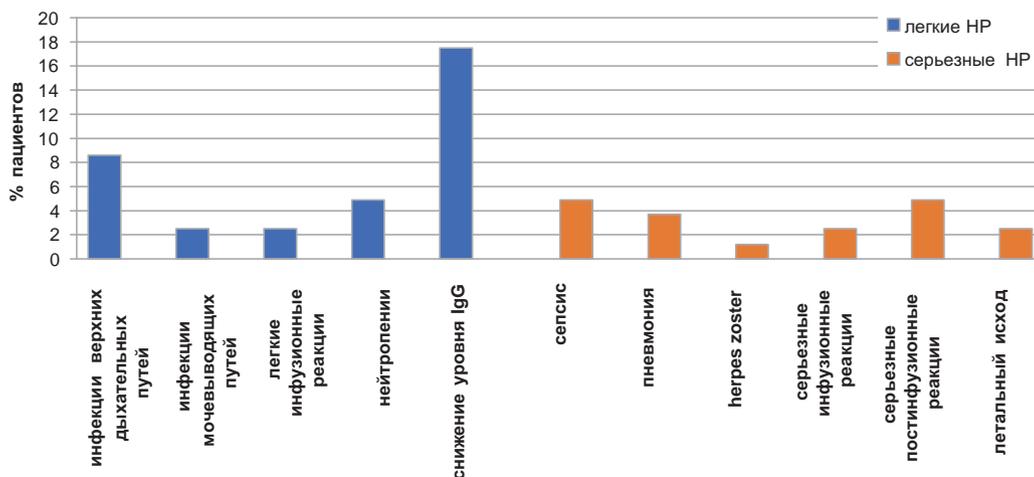


Рис. 1. Структура нежелательных реакций в исследуемой группе пациентов



Рис. 2. Поражение кожи в рамках САМ, развившегося у пациента 9 лет с диагнозом СКВ на 8-е сутки после инфузии РТМ (5-й курс, 1-я инфузия).
 А. высыпания в области лица, Б – высыпания на спине

Рис. 3. Поражение кожи в рамках геморрагического кожного васкулита у пациентки 17 лет с диагнозом первичный СШ, развившегося на 2-е сутки после инфузии РТМ (2-й курс, 1-я инфузия)

Таблица 1. Частота нежелательных реакций на фоне терапии ритуксимабом у детей с ИВРЗ

Нежелательная реакция	% пациентов	Авторы публикации
Инфузионные реакции	Не зафиксировано	El-Hallak и соавт. [5]
	Не зафиксировано	Tzaribachev и соавт [13]
	17,3%*	Tambralli и соавт [14]
	15,4%	Ale'ed и соавт. [17]
	6%	Watson и соавт. [19]
	50%	Nwobi и соавт. [20]
	Не зафиксировано	Алексеева и соавт. [21]
	63%	Костик и соавт. [22]
Серьезные инфекции	40%	Legeay соавт. [27]
	30%	El-Hallak и соавт. [5]
	19,2%	Tambralli и соавт. [14]
	7,7%	Ale'ed A и соавт. [17]
	6,7%	Nwobi и соавт. [20]
	7,3%	Алексеева и соавт. [21]
	18%	Willems и соавт. [28]
78%	Kavcic и соавт. [29]	
Гипогаммаглобулинемия	22%	Taxter и соавт. [30]
	40%	Tzaribachev и соавт. [13]
	12,5%	Tambralli и соавт. [14]
	2%	Watson L и соавт. [19]
Цитопении	66,7%	Алексеева и соавт. [21]
	2,9%**	Tambralli и соавт [14]
	41,7%	Алексеева и соавт. [21]
	45,5%	Willems и соавт. [28]

Примечание: * – 5,6% от общего числа инфузий; ** – зафиксированы только фебрильные нейтропении

отмечают легкие инфузионные реакции (тошнота, кожный зуд, общее недомогание) примерно у половины пациентов, что потребовало снижения скорости введения препарата и выполнения дополнительной премедикации ГК [20]. М. М. Костик и соавт. [22] обращают внимание на частое развитие инфузионных реакций на 1–2-е введение РТМ, которые не потребовали, тем не менее, отмены терапии. По данным С. Legeay и соавт. [27], в большинстве наблюдений инфузионные реакции были легкой степени (т.е. не требовали прерывания инфузии более чем на 1 час), и наличие реакции на первое введение РТМ не было предиктором повышенного риска повторных реакций. Риск НР не коррелировал с введенной дозой, но ассоциировался с более высокими значениями абсолютного числа лимфоцитов, как это было ранее продемонстрировано у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [31]. Полагают, что медленная скорость введения с последующим прогрессирующим увеличением скорости инфузии может предотвратить эту НР [27], хотя сравнительные исследования по безопасности инфузий РТМ в зависимости от скорости введения не выявили нарастания частоты инфузионных реакций при большей скорости введения [32]. Среди наших пациентов частота инфузионных реакций была невелика – суммарно 5,0%, включая 2 легкие инфузионные реакции и 2 серьезные, потребовавшие отмены терапии. У всех наших пациентов использовалась методика медленного введения РТМ.

Другой группой распространенных НР, зафиксированных по данным анализируемой литературы, являются инфекции. Педиатрические данные о связи терапии РТМ с повышенным риском серьезных инфекций в основном ограничиваются сообщениями о случаях и небольших сериях наблюдений [5, 20, 21, 28]. Однако следует подчеркнуть, что все случаи серьезных инфекций связаны с прогностически неблагоприятным течением основного заболевания, требующим поликомпонентной иммуносупрессивной терапии. В исследовании М. Kavcic и соавт. [29] отмечена низкая частота инфекционных осложнений у пациентов с ИВРЗ по сравнению с другими заболеваниями с преобладанием бактериальных инфекций – 7,3% (4,7% – генерализованная бактериальная инфекция, 1,1% – herpes simplex, 0,4% – цитомегаловирусная инфекция, 1,1% – кандидомикоз). По данным А. Taxter и соавт. [30], предшествующее применение циклофосфана не влияло на риск развития инфекции. Частота серьезных инфекций при ИВРЗ у детей, по данным А. Tambralli и соавт. [14], составила 86,9/1000 пациенто-лет, для пациентов с СКВ – 90,8/1000 пациенто-лет, что было сопоставимо с предыдущими исследованиями у детей с СКВ, получавшими циклофосфан. В исследовании Е. И. Алексеевой и соавт. [21] все пациенты получали терапию ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии.

Другой проблемой, связанной с применением РТМ, является развитие гипогаммаглобулинемии и цитопений. В исследовании по применению РТМ у взрослых пациентов нейтропении фиксировались редко (11 из 103 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, 5 из 167 пациентов с СКВ); данные по развитию гипогаммаглобулинемии отсутствуют [3]. М. Willems и соавт. [28] отметили развитие цитопении у 5 из 11 пациенток с СКВ, получавших РТМ, в том числе сочетания тромбоцитопении и лимфопении

(у 3 пациентов) и тромбоцитопении и нейтропении (у 2 пациентов). В исследовании А. Tambralli и соавт. [14] выявлены 3 случая (на 104 пациента) фебрильной нейтропении, развившейся отсроченно – через 3, 5 и 8 месяцев после инфузии РТМ. По данным L. Watson и соавт. [19], среди пациентов с ювенильным дебютом СКВ только 2% нуждались в инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в связи с развитием гипогаммаглобулинемии. По данным А. Taxter и соавт. [30], только очень значительная гипогаммаглобулинемия (снижение уровня IgG ниже 400 мг/дл) ассоциировалась с повышенным риском присоединения инфекции. В целом частота гипогаммаглобулинемии среди наблюдавшихся нами пациентов составила 17,5%. Во всех случаях пациенты получали инфузии ВВИГ, что, вероятно, повлияло на отсутствие связи гипогаммаглобулинемии с частотой инфекционных осложнений. Имеются данные о том, что комбинация ВВИГ и РТМ не повышает частоты НР, способствует более долгосрочному позитивному ответу на терапию, в том числе у пациентов детского возраста [28].

В нашем исследовании были зарегистрированы системные серьезные постинфузионные реакции в течение 3–10 дней у 4 пациентов, у 3 из которых развился САМ (2 пациента с диагнозом СКВ, 1 – с первичным СШ), у 1 пациентки с первичным СШ – геморрагический васкулит. В исследовании М. М. Костика и соавт. [22] зафиксирован единственный случай развития САМ на 3-й день после первой инфузии РТМ. Обнаруженное в ряде исследований развитие цитопении и фебрильной нейтропении требует более детального анализа в плане вероятного САМ у этих пациентов [14, 28]. В нашем исследовании зафиксированы 2 летальных исхода у пациенток с СКВ, осложнившейся САМ до начала терапии РТМ. С учетом тяжести течения основного заболевания мы полагаем отсутствие связи летального исхода непосредственно с введением РТМ.

В целом наше исследование продемонстрировало наличие НР приблизительно в половине всех наблюдений за исключением первичного СШ (80% пациентов с НР), что несколько отличается от данных, полученных у взрослых пациентов [3].

Таким образом, полученные нами данные и анализ литературы свидетельствуют о высокой эффективности терапии РТМ и о приемлемом профиле безопасности у детей с ИВРЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № АААА-А19–119021190149–0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-2233. doi: 10.1172/JCI78088
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил 1):1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
- FDA approves first treatment for children with rare diseases that cause inflammation of small blood vessels. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-children-rare-diseases-cause-inflammation-small-blood-vessels> (Accessed: 12th February 2020).
- El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, Bennett CM, Neufeld EJ, Fuhlbrigge RC, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr*. 2007;150(4):376-382. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.067
- Giulino LB, Brussel JB, Neufeld EJ. Treatment with Rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr*. 2007;150(4):338-344. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.038
- Арефьева АН. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):578-583. [Arefyeva AN. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):578-583 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-578-583
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП, Денисова РВ, Подчерняева НС, Сухоруких ОА, и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(2):110-125. [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, Denisova RV, Podchernyaeva NS, Sukhorukikh OA, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2018;17(2):110-125 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП. Ювенильный артрит: клинические рекомендации. 2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP. Juvenile arthritis: Clinical recommendations. 2017 (In Russ.)]. URL: http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, и др. Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации. 2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP, et al. Juvenile arthritis with systemic onset: Clinical recommendations. 2017 (In Russ.)]. URL: http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870
- Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases Journal*. 2009;2:6609. doi: 10.4076/1757-1626-2-6609
- Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. 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
- Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
- Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, Alperin R, Adams A, Barinstein L, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:3. doi: 10.1186/1546-0096-12-3
- Ale'ed A, Alsonbul A, Al-Mayouf SM. Safety and efficacy of combined cyclophosphamide and rituximab treatment in recalcitrant childhood lupus. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):529-533. doi: 10.1007/s00296-013-2896-8
- Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):401-406. doi: 10.1136/adc.2007.126276
- 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. doi: 10.1177/0961203314547793
- Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(3):413-419. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
- Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ, 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. [Alekseeva EI, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Sleptsova TV, Chomakhidze AM, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
- Костик ММ, Кучинская ЕМ, Абдурагимова ФН, Гурина ОП, Калашникова ОВ, Часнык ВГ. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):295-300. [Kostik MM, Kuchinskaya EM, Abduragimova FN, Gurina OP, Kalashnikova OV, Chasnyk VG. Experience with rituximab in children with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(3):295-300 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163-1172. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7
- Каледя МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):99-104. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Experience in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome in children. *Journal "Pediatria" named*

- after G.N. Speransky. 2019;98(3):99-104 (In Russ)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-74-82
25. Van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski LJ, Fleischmann R, Hazleman B, Nash P, et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: Results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. *Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology in San Diego, California (November 12–17, 2005)*. 2005;45:1922.
 26. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
 27. Legeay C, Bittencourt H, Haddad E, Spiesser-Robelet L, Thépot-Seegers V, Therrien R. A retrospective study on infusion-related reactions to Rituximab in a heterogeneous pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(5):369-374. doi: 10.5863/1551-6776-22.5.369
 28. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Koné-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
 29. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, Li Y, Huang YS, Walker D, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr*. 2013;162(6):1252-1258. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038
 30. Taxter A, Sullivan KE, Burnham J. Immunologic monitoring and infectious complications in pediatric rheumatology patients treated with Rituximab. *2013 ACR/ARHP Annual Meeting*. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/immunologic-monitoring-and-infectiouscomplications-in-pediatric-rheumatology-patients-treated-with-rituximab>.
 31. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994;83(5):1165-1173.
 32. Hartinger JM, Satrapová V, Hrušková Z, Tesař V. Tolerance and safety of rapid 2-hour infusion of rituximab in patients with kidney-affecting autoimmune diseases and glomerulonephritides: a single-centre experience. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(4):210-213. doi: 10.1136/ejhp-2017-001454

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Нишкина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>
Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>
Шаповаленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>
Федоров Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>
Пачкория Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>