

# Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы

Арефьева А.Н.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

#### Контакты:

Алия Наилевна Арефьева;  
latypova28a@gmail.com

#### Contact:

Alia Arefyeva;  
latypova28a@gmail.com

Поступила 01.07.19



**Арефьева А.Н.** – младший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – к.м.н. И.П. Никишина)

Системная красная волчанка (СКВ) с ювенильным началом является существенной и актуальной проблемой в практике педиатров и ревматологов как на этапе верификации диагноза, так и при выборе терапевтической тактики с учетом особенностей дебюта, вариантов течения и высокой вероятности неблагоприятного прогноза. Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в ревматологии в начале XXI в., результаты терапии СКВ у детей и подростков нельзя считать удовлетворительными: только 13% пациентов, заболевших в детском возрасте, имеют безмедикаментозную ремиссию во взрослом состоянии при более низком качестве жизни и большем индексе повреждения. Целью настоящего обзора является анализ эффективности и безопасности ритуксимаба, который, несмотря на отсутствие официально зарегистрированных показаний, относительно широко вошел в реальную клиническую практику детских ревматологов как препарат выбора при высокоактивном, прогностически неблагоприятном течении СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка у детей; ритуксимаб; терапия ритуксимабом в детском возрасте. **Для ссылки:** Арефьева А.Н. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):578–583.

#### USE OF RITUXIMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDREN: A REVIEW Arefyeva A.N.

Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) is a significant and urgent problem in the practice of pediatricians and rheumatologists in both verifying its diagnosis and choosing treatment policies, by taking into account the features of the onset, the types of the disease course, and the high probability of an unfavorable prognosis. Despite the tremendous progress made in rheumatology at the beginning of the 21<sup>st</sup> century, the results of SLE therapy in children and adolescents cannot be considered to be satisfactory: only 13% of patients who fell ill in childhood have drug-free remission in adulthood with a lower quality of life and a higher index of damage. The purpose of this review is to analyze the efficacy and safety of rituximab that, despite the absence of its officially recorded indications, has relatively widely entered the actual clinical practice of pediatric rheumatologists as the drug of choice in the highly active, prognostically unfavorable course of SLE

**Keywords:** systemic lupus erythematosus in children; rituximab; rituximab therapy in childhood.

**For reference:** 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

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов и тканей, неблагоприятным прогнозом при отсутствии своевременного и адекватного лечения. До 20% всех случаев СКВ имеют ювенильное начало, для которого характерно более агрессивное течение по срав-

нению с дебютом болезни у взрослых за счет высокой активности, большей частоты вовлечения почек, центральной нервной системы, гемолитической анемии, жизнеугрожающих состояний, например синдрома активации макрофагов, сосудистых катастроф [1]. СКВ у детей характеризуется большей скоростью формирования органных повреждений [2, 3].

Все это обуславливает необходимость своевременного назначения адекватной терапии СКВ. Однако применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) приводит к системному тяжелому остеопорозу, развитию аваскулярных некрозов костей, стероидного диабета, артериальной гипертензии, глаукомы, катаракты, вторичной аменореи [4]. Цитостатические и иммуносупрессивные препараты, используемые для терапии СКВ, такие как циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, увеличивают частоту развития серьезных инфекций, могут оказывать негативное влияние на гемопоэз, обладают гепатотоксическим, нефротоксическим действием, повышают риск бесплодия и развития неоплазий [5, 6]. Возможность повышения эффективности терапии системных заболеваний соединительной ткани у детей, так же как и у взрослых, появилась после внедрения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). ГИБП по эффективности могут конкурировать с ГК и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Они имеют существенные преимущества по сравнению с «традиционной» противоревматической терапией, поскольку оказывают целевое патогенетическое действие, связываясь с молекулами-мишенями. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные о развитии при назначении ГИБП атеросклероза, сахарного диабета, тяжелого остеопороза, когнитивных нарушений, которые сопровождают применение системных ГК. Однако не все препараты, используемые в реальной клинической практике, имеют официально зарегистрированные показания к применению у детей и подростков в силу отсутствия соответствующих рандомизированных контролируемых исследований. К их числу относится ритуксимаб (РТМ), который в настоящее время не зарегистрирован в педиатрической практике, однако имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о его успешном применении у детей, что позволило включить РТМ в отечественные клинические рекомендации по лечению ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), серопозитивного по ревматоидному фактору (РФ) [7] (M08.0) и ювенильного артрита с системным началом (M08.2) [8], одобренные Союзом педиатров Российской Федерации и Минздравом России. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению пациентов детского возраста, страдающих СКВ (M32.1) [9], показаниями к применению РТМ являются неэффективность стандартной терапии, включающей ГК и цитостатики в адекватных терапевтических дозах, высокая активность заболевания с поражением почек, ЦНС, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, гемолитической анемией.

РТМ является химерным моноклональным антителом к поверхностному CD20-антигену, который экспрессируется как на зрелых В-лимфоцитах, так и на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и нормальных плазматических клетках. В результате антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементсвязанного лизиса, апоптоза, ингибирования клеточного роста происходит деструкция В-лимфоцитов [10]. Хороший клинический ответ на терапию РТМ у больных ревматическими заболеваниями обусловлен длительной деплецией В-лимфоцитов в периферической крови, что доказано на биологических моделях и в последующих клинических исследованиях [11–14].

В клинической практике РТМ используется с 1997 г. в лечении неходжкинских лимфом [15]. Первое сообщение о применении РТМ при катастрофическом течении СКВ опубликовано F. Petschner и соавт. в 2001 г. [16]. В 2002 г. M.J. Leandro и соавт. [17] опубликовали результаты применения РТМ у 6 больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии, включая азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин и внутривенное введение циклофосамида.

Эти первые обнадеживающие результаты стали основанием для дальнейшего изучения эффективности и безопасности РТМ при СКВ. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) II–III фазы EXPLORER оценивали эффективность и безопасность РТМ при умеренной или тяжелой СКВ у пациентов в возрасте от 16 до 75 лет [18–20]. В РПКИ III фазы LUNAR оценивали безопасность и эффективность РТМ при волчаночном нефрите III и IV класса у пациентов в возрасте от 16 до 75 лет [21]. В этих работах у взрослых пациентов при использовании РТМ в качестве препарата первой линии получены неоднозначные результаты, как и в рандомизированном исследовании при лечении РТМ СКВ без поражения почек [22]. Кроме того, РТМ не показан для лечения умеренных скелетно-мышечных, кожно-слизистых и общих конституциональных проявлений, при которых клиническая активность СКВ не очень высока и слабо коррелирует с уровнем антител. При этом концентрация антител к Ro (SAA) и La (SSB), которые ассоциированы с кожными проявлениями СКВ и фотосенсибилизацией, не снижалась на фоне лечения РТМ. Поскольку желаемый результат в исследованиях LUNAR и EXPLORER не был достигнут, препарат не был официально одобрен для применения при СКВ, хотя преимущества терапии РТМ были продемонстрированы в реальной клинической практике, а также в открытых клинических и ретроспективных исследованиях [23, 24]. В монографии большого коллектива авторов под редакцией академика Е.Л. Насонова уже в 2012 г. [25] были суммированы опубликованные к тому времени данные зарубежных исследований по эффективности и безопасности РТМ у пациентов с СКВ, а также представлен первый обнадеживающий отечественный опыт использования РТМ при тяжелых вариантах СКВ. В многочисленных работах отечественных авторов, включающих подробные обзоры и результаты оригинальных исследований за последние 5–7 лет, убедительно показана не только высокая эффективность и безопасность РТМ при СКВ, но и возможность улучшения долгосрочного прогноза. Так, в работе М.Э. Цанян и соавт. [26] был проведен детальный анализ позитивного влияния анти-В-клеточной терапии на клинические и лабораторные показатели активности СКВ при длительном наблюдении 97 пациентов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период 2006–2012 гг. На фоне терапии РТМ отмечены достоверное снижение активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, достоверное снижение уровня аутоантител, возможность уменьшения дозы ГК до поддерживающей [27]. Последующие работы сотрудников института [27] позволили подтвердить полученные позитивные результаты и дать рекомендации по совершенствованию схем применения РТМ, в том числе в комбинации с другими ГИБП. Успешное применение РТМ при СКВ у взрослых послужило основанием

для его использования у детей и подростков с широким кругом аутоиммунных заболеваний, в том числе с рефрактерным течением СКВ. В детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой первая пациентка 11 лет с верифицированным люпус-нефритом и с давностью заболевания около 7 лет получала РТМ с 2008 г. с хорошим эффектом. В настоящий момент детское отделение Института располагает опытом успешного применения РТМ у 76 пациентов детского возраста, в том числе у 37 — с СКВ.

РТМ вошел в новые рекомендации по диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом, опубликованные Международной комиссией экспертов — участников проекта SHARE, состоявшей из педиатров-ревматологов и нефрологов [28]. В федеральных отечественных клинических рекомендациях, опубликованных в 2018 г., детально представлены показания к применению РТМ при СКВ у детей и алгоритмы мониторинга терапии [9].

С учетом важности своевременного назначения подобной терапии при тяжелом течении СКВ и грамотной оценки соотношения «риск-польза» для повышения безопасности терапии, в данной публикации мы постарались обобщить современные данные литературы по применению РТМ у детей с СКВ.

Опубликовано большое число отдельных наблюдений, а также серий наблюдений по эффективному применению РТМ при ювенильном дебюте СКВ. Наиболее значимые работы, которые заслуживают детального анализа, включают от 8 до 63 пациентов [29–41] и выполнялись в 2006–2016 гг. Среди них три многоцентровых национальных исследования, которые проводились во Франции, Германии и Великобритании [29–31], а также два ретроспективных исследования, которые были выполнены в Российской Федерации [34, 42]. Суммарно в них было включено 288 пациентов. Данные работы можно считать наиболее объективными, так как в них имеются четко сформулированные цели, критерии включения и исключения пациентов, детальное описание клинических проявлений, иммунологических маркеров, а также представлены сведения об исходах заболевания, эффективности и переносимости терапии. Большинство больных (56%) наблюдались в британских, канадских и американских исследованиях [30, 33, 36–38]; 80% пациентов были женского пола, в возрасте от 6 до 28 лет, средний возраст дебюта СКВ варьировал от 7,8 до 12,5 года. Длительность заболевания до начала терапии РТМ, зафиксированная во всех 9 исследованиях, в среднем составила от 1,4 до 4,7 года. При анализе прешествующей терапии у большинства пациентов оказались неэффективными циклофосфамид, микофенолата мофетил и по крайней мере еще один из иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин в высокой дозе, метотрексат, циклоспорин, такролимус, талидомид. Длительность наблюдения за пациентами колебалась от 1 до 36 мес.

#### **Показания для назначения ритуксимаба и режим его применения**

Рефрактерный люпус-нефрит был самым частым показанием для лечения РТМ у большинства исследователей [30, 31, 33, 34, 37–39]. К числу других показаний для назначения такой терапии можно отнести цитопению, васкулит, артрит, серозит, психоневрологические нарушения, пора-

жение кожи, реже — обще конституциональные проявления, легочную гипертензию, поражение глаз. В 11 исследованиях использовались различные режимы дозирования и протоколы лечения. Наиболее частой схемой терапии стало применение РТМ из расчета 375 мг/м<sup>2</sup> в неделю [29, 31, 32, 34, 35, 37, 39, 41] с кратностью инфузий от 2 до 4 на курс при общем количестве курсов от 1 до 12. В четырех публикациях сообщалось о применении 750 мг/м<sup>2</sup> (максимум 1 г) в виде двух инфузий с интервалом 14 дней [30, 33, 36, 38]. По данным 7 работ [30, 31, 33, 35, 36, 38, 39], в наиболее тяжелых случаях в качестве сопутствующей терапии назначались инфузии циклофосамида. В остальных случаях введение РТМ комбинировали с ГК и синтетическими БПВП.

#### **Динамика активности системной красной волчанки на фоне лечения ритуксимабом**

В 8 из 12 исследований активность СКВ определялась при помощи индекса активности SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); положительная динамика отмечалась через 1, 3, 6 и 12 мес [29, 31–34, 37, 39, 41]. В двух работах для оценки активности применялся индекс BILAG (British Isles Lupus Activity Group) [30, 38]; M. Olfat и соавт. [35] оценка активности определялась данными лабораторного исследования, в работе A. Tambralli и соавт. [36] использовался PGA (Patient Global Assessment of disease activity), дополненный гематологическими, биохимическими и иммунологическими показателями для больных с СКВ.

В пяти исследованиях показано статистически значимое снижение активности заболевания в интервале от 1 до 8 мес после инфузии (в 50–96% случаев полная и в 36–56% — частичная ремиссия) [29, 30, 32, 37, 41]. В работе Е.И. Алексеевой и соавт. [34] в течение 48 нед после начала терапии РТМ не зарегистрировано обострений СКВ. А. Podolskaya и соавт. [38] отмечали значимые колебания активности заболевания через 1, 3, 6 и 12 мес. Однако, по данным L. Watson и соавт. [30], значимого снижения активности заболевания не было зарегистрировано. Отдаленные результаты (более 12 мес) продемонстрированы в исследовании А. Podolskaya и соавт. [38], которые в 52% случаев наблюдали полную ремиссию и 43% — частичное купирование активности заболевания.

Частота рецидивов варьировала от 9 до 30%, средняя продолжительность ремиссии — от 2 до 22 мес [30, 31, 35]. Рецидив заболевания обычно следовал за восстановлением популяции В-клеток [31, 32, 37], однако в некоторых случаях [35] четкой взаимосвязи между восстановлением количества CD20 В-клеток и обострением выявлено не было.

#### **Артрит**

Только в двух исследованиях описана динамика суставного поражения. В одном из них у трех пациентов с рефрактерностью к стандартной терапии отмечалось уменьшение воспалительных изменений суставов после назначения РТМ [39]. В другом явлении артрита сохранились [31].

#### **Нефрит**

Суммарно у 96 (33%) пациентов до назначения РТМ диагностирован нефрит с рефрактерностью к «стандартной» терапии. Лечение РТМ предупреждало развитие протеинурии, вызванное ремоделированием гломерул, задолго

до очевидных иммунологических нарушений, благодаря связыванию РТМ с мембраной подоцитов [43]. Отчетливое улучшение функции почек и уменьшение содержания белка в моче, по данным 8 исследований [30, 32, 34, 36–39, 41], были достигнуты через 2–12 мес после начала терапии РТМ. Полное купирование нефрита отмечалось в 25–50% случаев и неполное – у 50% больных [29, 31, 37]. В исследовании А. Ale'ed и соавт. [39] у одного из 7 пациентов продемонстрировано значимое улучшение почечной функции, отмена диализа, однако в одном случае зафиксировано прогрессирование, резистентное к терапии. А. Podolskaya и соавт. [38] у всех пациентов отмечали последовательное повышение уровня альбумина и снижение концентрации креатинина. В двух случаях авторы смогли прекратить заместительную почечную терапию. Улучшение лабораторных показателей сохранялось около 18 мес и контролировалось после каждого курса лечения. Повышение уровня сывороточного альбумина зафиксировано в 5 исследованиях [32, 35, 38–40]. J.M. Pavon-Sanchez и L.M. Sanchez-Sanchez [40] не отмечали положительной динамики со стороны функции почек. По данным K.L. Gipson и соавт. [44], 43% пациентов не отвечали на РТМ. Более того, несмотря на успешное применение иммуносупрессивной терапии, в 35% случаях развивалось обострение нефрита.

#### **Поражение кожи и слизистых оболочек**

Кожно-слизистые проявления СКВ были проанализированы в двух исследованиях [31, 39]. В них у трех пациентов отмечались тяжелые поражения кожных покровов и слизистых оболочек, по поводу чего назначена терапия РТМ с достаточно хорошим эффектом, но с неполным заживлением участков поражения. В многоцентровом французском исследовании [31], несмотря на лечение РТМ, у больных сохранялась чувствительность к фотосенсибилизации.

#### **Поражение центральной нервной системы**

В двух исследованиях отмечалось значимое улучшение психоневрологического статуса, в частности, купирование делирия и положительная динамика когнитивных функций у 10 пациентов с нейролюпусом через 1 мес после начала терапии [32, 39].

#### **Гематологические нарушения**

У 32 детей, получавших РТМ по поводу рефрактерной аутоиммунной цитопении (у 22 – тромбоцитопения и у 10 – гемолитическая анемия), достигнута полная ремиссия с нормализацией показателей крови [31, 35, 38, 41]. В исследовании М. Olfat и соавт. [35] в 96% случаев после одного курса РТМ были купированы гематологические нарушения в среднем через 48 дней. А. Podolskaya и соавт. [38] отмечали рост уровня гемоглобина и тромбоцитов на 24-м ( $p=0,04$ ) и 18-м месяце ( $p=0,34$ ) после начала терапии РТМ. Повышение числа лимфоцитов по сравнению с исходным отмечено через 6 мес после курса РТМ и сохранялось на 24-м месяце от начала терапии.

#### **Иммунологические нарушения**

После введения РТМ отмечалось значительное повышение уровня С3-, С4-компонентов комплемента, сохранявшееся от 1 до 6 мес в 6 исследованиях [29, 30, 37–40] с дальнейшим значительным ростом к 12-му месяцу в 4 работах [33, 34, 36, 38].

Значимое понижение уровня анти-ДНК при использовании РТМ отмечалось в 5 из 9 исследований [30, 31, 33, 34, 36–39, 41]. М.М. Костик и соавт. [42] наиболее значимое снижение концентрации анти-ДНК наблюдали после первого курса терапии РТМ с некоторым нарастанием этого показателя к моменту повторного введения без корреляции с другими клинико-лабораторными маркерами заболевания.

Через 2–6 мес после инфузии РТМ в 85–100% случаев была достигнута полная деплеция В-клеток [29–38, 41]. По данным М.М. Костика и соавт. [42], число CD19+ клеток коррелировало с уровнем анти-ДНК (коэффициент корреляции  $r=0,67$ ;  $p=0,003$ ). Восстановление количества CD19/20-лимфоцитов отмечено в 5 исследованиях [29, 32, 35, 37, 38] и продолжалось от 60 до 175 дней. По данным Е.И. Алексеевой и соавт. [34], после первого курса РТМ была достигнута стойкая деплеция, и через 24 нед количество CD20+ В-лимфоцитов не повышалось, деплеция CD20+ В-лимфоцитов сохранялась и через 24 нед после второго курса лечения РТМ.

#### **Стероидсберегающий эффект**

Применение РТМ позволило значительно снизить дозу ГК в 8 исследованиях [30, 32–34, 36, 37, 39, 41] в достаточно короткие сроки (от 1 до 12 мес). М. Willems и соавт. [31] у одного из 11 пациентов продолжали гормональную терапию в низких поддерживающих дозах (0,2 мг/кг в сутки), и у 5 доза ГК снижена на 25–50% от исходного уровня. В работе L. Watson и соавт. [30] наблюдались 63 пациента и доза ГК была снижена в среднем с 0,26 до 0,17 мг/кг в сутки. У больных М.М. Костика и соавт. [42] было достигнуто более существенное снижение среднесуточной дозы ГК – с 0,88 до 0,17 мг/кг, и только одному из 12 пациентов в этот период потребовалась пульс-терапия ГК. Однако в работе T.J. Lehman и соавт. [33] скорость снижения дозы ГК не отличалась от таковой для традиционных схем терапии.

#### **Безопасность применения ритуксимаба при системной красной волчанке с ювенильным дебютом**

По данным 11 исследований [30–39, 42], в которых наблюдались 88 пациентов, частыми нежелательными реакциями (НР) были инфузионные реакции (у 24 больных) и инфекции (в 11 случаях – вирусные и в двух – микозы). У 22 пациентов отмечались серьезные НР: у 11 – тяжелая цитопения, у одного – цереброваскулит, у двоих – жизнеугрожающая инфузионная реакция. В 6 случаях наблюдались серьезные инфекции, в двух из них диагностирована микотическая инфекция (аспергиллез и кандидоз), закончившаяся летальным исходом [42]. Сообщалось о нескольких пациентах со стойкой гипогаммаглобулинемией и об одном случае прогрессирующего интерстициального поражения легких. Частота госпитализаций в связи с развитием инфекции, по данным А. Tambralli и соавт. [37], составила 90,8 на 1000 пациенто-лет, что сопоставимо с соответствующим показателем для популяции больных СКВ в целом и пациентов, получавших циклофосфамид, микофенолата мофетил и азатиоприн [45].

Предупреждение рецидива – основная цель терапии СКВ. У получавших РТМ взрослых пациентов с СКВ без поражения почек возникающие редкие обострения характеризовались слабой выраженностью и бо-

лее продолжительной ремиссией [26]. Отсутствие деплеции В-клеток после введения РТМ может быть связано с выработкой антител, направленных на химерные молекулы РТМ [41], а также опосредованным генетическим влиянием полиморфизма Fc-фрагмента *R11a* — гена, отвечающего за Fc-γ-рецептор фагоцитов, связывающий РТМ [13].

### Заключение

Таким образом, в обсуждаемых работах РТМ показал хорошие результаты в лечении СКВ у детей и подростков: отмечено снижение показателей активности заболевания, уменьшение выраженности поражения почек, ЦНС, кожи и суставов, а также цитопении. В большинстве исследований продемонстрирована положительная динамика иммунологических показателей. На фоне терапии у большинства пациентов достигнута стойкая деплеция CD20+ В-лимфоцитов.

Применение РТМ при СКВ у детей и подростков давало стероидсберегающий эффект. Это особенно важно с учетом большей частоты осложнений гормональной терапии у данного контингента больных, что утяжеляет про-

гноз за счет формирования стойких необратимых органических повреждений.

При анализе публикаций отмечалась гетерогенность в схеме лечения РТМ, что требует дальнейшего изучения для выбора оптимальной схемы терапии. Возраст и пол не оказывали очевидного влияния на фармакокинетику РТМ.

Представленные данные демонстрируют безопасность применения РТМ при СКВ с ювенильным дебютом, в большинстве случаев связанные с ним НР не требовали прекращения терапии. Однако зафиксированные случаи серьезных НР требуют осторожного подхода к проведению терапии и тщательного длительного мониторинга подобных пациентов.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813. Epub 2008 Oct 17.
- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314-22. doi: 10.1177/0961203307087875
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):556-62. doi: 10.1002/art.23204
- Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10(3):140-7. doi: 10.1191/09612030.167507500
- Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673-8. doi: 10.1191/0961203304lu2012oa
- Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(2):104-10. doi: 10.1111/nep.12006
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП. Клинические рекомендации: ювенильный артрит. 2017. ID: KP477. Доступно по ссылке: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_yua.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf) [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP. Clinical recommendations: juvenile arthritis. 2017. ID: KP477. Available from: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_yua.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf) (In Russ.)]
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, Кашченко ЕМ. Клинические рекомендации: Юношеский артрит с системным началом. 2017. ID: KP26. Доступно по ссылке: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_yuassn.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf) [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP, Kashchenko EM. Clinical recommendations: Juvenile arthritis with systemic onset. 2017. ID: KR26. Available from: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_yuassn.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf) (In Russ.)].
- Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(2):110-25 [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2018;17(2):110-25 (In Russ.)].
- Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in antiCD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48(12):673-83. doi: 10.1007/s002620050016
- Flieger D, Renoth S, Beier I, et al. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDECC2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol*. 2000;204(1):55-63. doi: 10.1006/cimm.2000.1693
- Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001;7(3):709-23.
- Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc R11a genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):455-9. doi: 10.1002/art.10764
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14(6):520-35. doi: 10.1093/annonc/mdg175
- Cohen Y, Solal-Celigny P, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: a comprehensive review of its efficacy as primary treatment for relapsed disease, retreatment and maintenance. *Haematologica*. 2003;88:811-23.
- Petschner F, Walker UA, Schmitt-Graff A, et al. «Catastrophic systemic lupus erythematosus» with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Deutsch Med Wochenschr*. 2001;Sep 14;126(37):998-1001. doi: 10.1055/s-2001-17109
- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2673-7. doi: 10.1002/art.10541
- Tew GW, Rabbee N, Brunetta PG, Keir ME. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub 2009 Nov 27.

19. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011 Jun;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802. Epub 2011 Apr 8.
20. Merrill JT, Newwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
21. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
22. Hui-Yuen JS, Nguyen SC, Askanase AD. Targeted B-cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1086-96. doi: 10.1177/0961203316652491
23. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002
24. Duxbury B, Combescurie C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus; an update systemic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013;22:1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295
25. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletoch'naya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p. (In Russ.)].
26. Цанян МЭ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2017;11(4):73-8 [Tsanyan ME, Solovyev SK, Nasonov EL, et al. Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):73-8 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-4-73-78
27. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
28. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19.
29. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B-cell depletion for autoimmune disease in pediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30:87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
30. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24:10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
31. Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006;148:623-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
32. Su GX, Wu FQ, Wang F, et al. Rituximab therapy for severe pediatric systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50:697-704.
33. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systemic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:3. doi: 10.1186/1546-0096-12-3
34. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ 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, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of the case series. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
35. Olfat M, Silverman SD, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:966-72. doi: 10.1177/0961203315578764
36. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and efficacy of rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus and other rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2015;42:541-6. doi: 10.3899/jrheum.140863
37. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:413-9. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
38. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B-cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93:401-6. doi: 10.1136/adc.2007.126276
39. Ale'ed A, Alsonbul A, Al-Mayouf SM. Safety and efficacy of combined cyclophosphamide and rituximab treatment in recalcitrant childhood lupus. *Rheumatol Int*. 2014;34:529-33. doi: 10.1007/s00296-013-2896-8
40. Pavon-Sanchez JM, Sanchez-Sanchez LM. Rituximab in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Gac Med Mex*. 2013;149:492-6.
41. Sfiakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:550-7. doi: 10.1097/01.bor.0000172798.26249.fc
42. Костик ММ, Кучинская ЕМ, Абдурагимова ФН и др. 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, et al. Experience with rituximab in children with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of a series of cases. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2016;15(3):295-300 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567
43. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3:85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231
44. Gibson KL, Gipson DS, Massengill SA, et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1962-7. doi: 10.2215/CJN.00490109
45. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009