

М.М. Костик, Е.М. Кучинская, Ф.Н. Абдурегимова, О.П. Гурина, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 25.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Системная красная волчанка (СКВ) у детей отличается непредсказуемым и тяжелым течением. Стандарта терапии заболевания в настоящее время не существует. В статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности ритуксимаба у 16 детей с СКВ в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении. Ритуксимаб назначали пациентам с тяжелым жизнеугрожающим течением болезни при неэффективности гормонально-цитостатической терапии или невозможности снижения суточной дозы кортикостероидов. Доза вводимого препарата составляла 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед. На фоне терапии ритуксимабом отмечено клинически значимое снижение значений лабораторных показателей активности заболевания, индексов активности болезни SLEDAI, ECLAM, индекса повреждения SLICC/ACR, а также суточной дозы кортикостероидов. Зафиксированы один случай пневмонии и 2 летальных исхода, наступивших на фоне присоединения генерализованной микотической инфекции.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, ритуксимаб.

(Для цитирования: Костик М. М., Кучинская Е. М., Абдурегимова Ф. Н., Гурина О. П., Калашникова О. В., Часнык В. Г. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 295–300. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567)

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание с мультиорганным вовлечением, поражающее до 10–20% детей [1]. Клинические проявления СКВ крайне вариабельны, течение зачастую мало предсказуемо; имеет тенденцию к более тяжелому течению при возникновении в детском возрасте [2–4]. Течение СКВ у детей характеризуется большей выраженностью и скоростью развития органных повреждений [5, 6].

Длительное применение высоких доз кортикостероидов в терапии детей с СКВ может провоцировать разви-

тие остеопороза, аваскулярных некрозов костной ткани, стероидного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, катаракты и глаукомы [7]. Цитостатические и иммуносупрессивные препараты (циклофосамид, азатиоприн, мофетила микофенолат, метотрексат) повышают риск развития серьезных инфекций, негативно влияют на гемопоэз, могут вызывать поражение печени, почек, приводят к бесплодию и повышают риск развития опухолей [8–10].

Компонентами патогенеза СКВ являются аномальная активация В лимфоцитов и нарушение их дифферен-

Mikhail M. Kostik, Ekaterina M. Kuchinskaya, Farida N. Abduragimova, Olga P. Gurina, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series

Systemic lupus erythematosus (SLE) in children has unpredictable and severe course. There is currently no standard therapy for the treatment of the disease. The article presents the results of a retrospective study of rituximab efficiency in 16 children with SLE aged 5 to 16 years who were hospitalized. Rituximab was administered to patients with a severe life-threatening course of the disease when the hormone-cytostatic therapy was ineffective or the reduction of the daily dose of corticosteroids was impossible. The administered drug dose was 375 mg/m² weekly during 4 weeks. The therapy with rituximab is noted with a clinically significant decrease in the values of laboratory parameters of the disease activity, SLEDAI, ECLAM disease activity indices, SLICC/ACR impairment index, as well as a daily dose of corticosteroids. 1 case of pneumonia and 2 cases of death associated with generalized mycotic infection are reported.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, rituximab.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kuchinskaya Ekaterina M., Abduragimova Farida N., Gurina Olga P., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 295–300. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567)

цировки в плазмобласты и плазматические клетки, что может служить основанием для применения таргетной анти-В-клеточной терапии [11] и, в частности, ритуксимаба — генно-инженерных химерных моноклональных антител, которые, специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности пре-В лимфоцитов и зрелых В лимфоцитов, инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В клеток. Показана высокая эффективность ритуксимаба при лечении аутоиммунных заболеваний у детей, таких как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, различные васкулиты, ювенильный дерматомиозит [12–14]. В США ритуксимаб разрешен к применению у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в возрасте старше 15 лет [15]. В немногочисленных исследованиях по применению препарата при СКВ у детей показано снижение курсовой дозы системных кортикостероидов, а также снижение активности заболевания при относительной безопасности лечения [16–18]. Однако в этих исследованиях не применялись современные индексы оценки активности СКВ у детей, что не позволяет дать более точную оценку динамики активности СКВ на фоне терапии ритуксимабом.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность применения ритуксимаба у детей с СКВ.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В ретроспективном исследовании проанализированы результаты лечения 16 пациентов (из них 12 девочек) с различными формами СКВ, дебютом заболевания в возрасте от 5 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении № 3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев Американской коллегии ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR, 1997) [19]. Диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливали согласно Сиднейским критериям 2006 г. [20].

Оценка активности болезни

Для оценки активности СКВ и эффективности проводимого лечения использовали следующие терапевтические нормативы: Индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI), Европейскую согласованную шкалу активности СКВ (European Consensus Lupus Activity Measurement, ECLAM), Индекс повреждения Международной ассоциации клиник по лечению СКВ/Американской коллегии ревматологов (SLICC/ACR Organ Damage).

Анализ показателей лабораторной активности СКВ включал определение уровня антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и антинуклеарного фактора — методом реакции иммунофлуоресценции на клетках HEp-2 (у некоторых пациентов — методом ИФА) [21, 22]. Для унификации данных уровень антинуклеарного фактора представляли по отношению к верхним границам нормы для каждого метода исследования. Исходно и на фоне терапии СКВ методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре COULTER EPICS XL (Beckman Coulter, США) определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, методом турбидиметрии — уровни иммуноглобулинов. Все исследуемые параметры активности СКВ, а также исходы болезни анализировали повторно, в среднем через 3–6 мес от начала лечения, перед каждым очередным 4-недельным курсом введения ритуксимаба.

Лечение

Показаниями к назначению ритуксимаба были недостаточная эффективность гормонально-цитостатической терапии, невозможность снижения дозы системных кортикостероидов в течение длительного времени, а также тяжелые формы СКВ с высокой активностью. Все пациенты получали гидроксихлорохин и/или иммуносупрессивные препараты, а также кортикостероиды.

Ритуксимаб вводили после получения одобрения Локального этического комитета СПбГПМУ (протокол № 3/13 от 05.03.2014 г.) по решению врачебной комиссии в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации». Инъекции препарата предусматривали 4 еженедельных последовательных введения в дозе 375 мг/м² поверхности тела, но не более 500 мг на инфузию. Препарат вводился микроструйно через инфузомат с начальной скоростью 50 мг/ч при первом введении с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч). При последующих процедурах препарат вводили со скоростью 100 мг/ч с увеличением на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной 400 мг/ч [23]. Выбор режима дозирования был обусловлен необходимостью последовательной деплеции В лимфоцитов, что позволяло контролировать число лейкоцитов и лимфоцитов, снижая риск развития выраженной цитопении.

Каждому введению ритуксимаба предшествовала предварительная медикаментозная подготовка больного: внутривенное введение преднизолона в дозе 90–120 мг, парацетамола и антигистаминного препарата в возрастных дозировках, в связи с чем в этот день отменялся плановый прием кортикостероидов. Повторные курсы проводились через 6–12 мес после первого.

Клиническая характеристика больных с СКВ

(табл. 1)

Наиболее часто у пациентов обнаруживались поражения центральной нервной системы: диагностированы 3 случая органического заболевания головного мозга, по 2 случая обратимой энцефалопатии в задних отделах мозга (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES-синдром), эписиндрома и острого нарушения мозгового кровообращения; у 1 пациента установлено наличие депрессии, тревожного состояния.

У 12 пациентов зафиксировано активное течение СКВ (индексы SLEDAI > 6, ECLAM > 1). У пациентов с относительно низкой активностью СКВ (SLEDAI < 6; n = 4) при развитии серьезных нежелательных явлений на фоне приема кортикостероидов либо в случае отказа пациента от лечения кортикостероидами в высоких дозах ритуксимаб применялся в качестве стероидсберегающей терапии. Системную терапию кортикостероидами получали 14 пациентов, 2 больным системная терапия не проводилась в связи с наличием у них ожирения II–III степени и нарушенной толерантности к глюкозе. Терапия ритуксимабом в большинстве случаев (n = 12) была начата в течение первого года от момента постановки диагноза.

Результаты терапии с применением ритуксимаба

После терапии ритуксимабом отмечено снижение активности патологического процесса, а именно клинически значимое снижение значений индексов SLEDAI, ECLAM, а также индекса повреждения SLICC/ACR (табл. 2). Также отмечено снижение уровня антител к дсДНК, максимально выраженное после первого курса терапии

ритуксимабом. К моменту второго введения препарата наблюдалось нарастание уровня антител к дсДНК без увеличения значений других клинико-лабораторных показателей активности СКВ. Более того, активность болезни, согласно значениям индекса SLEDAI, продолжала снижаться. Статистически значимого снижения титров АНФ отмечено не было (см. табл. 2). Также не выявлено изменений в уровнях антител к экстрагируемым ядерным антигенам на фоне анти-В-клеточной терапии (данные не представлены). Изменения значений показателей гемограммы (уровень гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), биохимических показателей (уровня креатинина, мочевины) и маркеров воспалительной активности болезни (СОЭ, концентрация С-реактивного белка) не зафиксировано. Изначально низкие значения показателей воспалительной активности СКВ связаны, вероятно, с эффектом предшествующей введению ритуксимаба гормонально-цитостатической терапии. После первого курса терапии ритуксимабом отмечалось существенное снижение числа предшественников В лимфоцитов (CD19), происходившее вместе с сопоставимым снижением уровня антител к дсДНК (коэффициент корреляции $r = 0,67$; $p = 0,003$).

В ходе лечения удалось добиться значимого снижения среднесуточной дозы кортикостероидов: после первого курса с 0,88 (диапазон 0,16–1,08) до 0,16 мг/кг (0,06–0,50) ($p = 0,003$), после второго — до 0,17 мг/кг (0,10–0,25) ($p = 0,018$) (см. табл. 2). Также наблюдалась тенденция к более редкому использованию пульс-терапии кортикостероидами: у 12 (75%) до начала терапии ритуксимабом, у 4 (25%) — после первого курса, у 1 (14%) — после второго курса ($p = 0,004$).

Важно отметить, что снижение всех показателей активности после первого курса введения ритуксимаба было более значительным, чем после второго курса по сравнению с показателями до старта терапии. Например, снижение антител к дсДНК было значимым после первого курса ($p = 0,046$) и незначимым после второго ($p = 0,110$). Снижение оценки активности болезни по шкале SLEDAI и индексу повреждения SLICC/ACR также было более заметным после первого 4-недельного курса введения препарата ($p = 0,003$ и $p = 0,010$, соответственно). В последующем динамики значений указанных показателей не отмечено (см. табл. 2).

Нежелательные явления

В результате исходно высокой активности заболевания и присоединения генерализованной микотической инфекции — аспергиллеза и кандидоза — на 2-й и 21-й нед от первого введения препарата, соответственно, зафиксированы 2 летальных исхода. У второго пациента на 3-й день после первой инфузии препарата получился развитие синдром активации макрофагов.

Среди нежелательных явлений следует также отметить 1 случай герпетической инфекции через 3 мес от начала терапии, 1 случай острой внебольничной пневмонии через 5 мес после первой инфузии, а также инфузионные реакции в виде кашля, ринореи, першения и зуда в горле, а также единичного эпизода бронхообструкции у 10 (63%) из 16 пациентов. Практически все инфузионные реакции развивались на 1–2-е введение ритуксимаба, купировались дополнительным применением антигистаминных препаратов, кортикостероидов, а также при помощи понижения скорости инфузии препарата. Отмены ритуксимаба по причине инфузионных реакций не потребовалось. Изменений параметров гемодинамики на фоне введения ритуксимаба не зафиксировано.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой (СКВ)

Показатель	Значение, абс. (%)
Органные вовлечения:	
Кожа/слизистые оболочки	13 (81)
Артрит	11 (69)
Серозит	5 (31)
Нефрит	7 (44)
Поражение центральной нервной системы	8 (50)
Антифосфолипидный синдром	3 (19)
Болезни органов желудочно-кишечного тракта	2 (13)
Лихорадка в дебюте СКВ	12 (75)
Алопеция	4 (25)
Спленомегалия	3 (19)
Гепатомегалия	7 (44)
Лимфаденопатия	2 (13)
Нормальный титр антител к дсДНК (0–25 Ме/мл)	3 (19)
Терапия*:	
Пульс-терапия кортикостероидами	12 (75)
Циклофосфамид	9 (56)
Гидроксихлорохин	9 (56)
Микофеноловая кислота	5 (31)
Азатиоприн	1 (6)
Пероральные кортикостероиды	13 (81)
Исходы:	
Клинико-лабораторная ремиссия	2 (13)
Клиническая ремиссия	6 (38)
Летальный исход	2 (13)
Возраст дебюта болезни, лет**	13 (10; 13)
Возраст первого введения ритуксимаба, лет**	14 (13; 15)

Примечание. * — терапия до начала лечения с применением ритуксимаба; ** — описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25; 75-го процентилей).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность и относительную безопасность терапии ритуксимабом у детей с СКВ. Эффективность препарата была подтверждена положительной динамикой значений индексов активности СКВ на фоне терапии.

Среди многочисленных индексов активности СКВ, основанных на количественной и качественной оценке различных клинических и лабораторных признаков болезни, научным сообществом признаны и широко используются в лечебной и научной практике пять из них [24]: это SLEDAI [25] и три его модификации — SLEDAI-2000, SELENA SLEDAI и Mex-SLEDAI; индекс Британской группы по изучению системной красной волчанки (British Isles Lupus Assessment Group, Classic BILAG Index) и его модификация BILAG-2004 [26]; индекс системных измерений активности СКВ (Systemic Lupus Activity Measure, SLAM) и его модификация SLAM-R [27]; ECLAM [28] и индекс деловой активности СКВ (Lupus Activity Index, LAI) [29]. Для нашего исследования были выбраны SELENA SLEDAI и ECLAM, поскольку они наиболее валидные и сопоставимы по чувствительности и надежности [30]. В отличие от SLAM и BILAG, индексы SELENA SLEDAI и ECLAM просты в оценке и не требуют дополнительного программного обеспечения.

Таблица 2. Изменения показателей активности болезни в ходе исследования

Показатель	До введения РТ		После 1-го курса РТ		После 2-го курса РТ		p_1^*	p_2^*
	<i>n</i>	M_e (IQR)	<i>n</i>	M_e (IQR)	<i>n</i>	M_e (IQR)		
Суточная доза кортикостероидов, мг/кг	16	0,88 (0,16; 1,08)	15	0,16 (0,06; 0,50)	8	0,17 (0,1; 0,25)	0,003	0,018
Суточная доза кортикостероидов, мг/сут	16	33,8 (7,5; 50,0)	15	7,5 (5,0; 25,0)	8	10,0 (7,5; 13,8)	0,003	0,018
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	16	6,4 (3,7; 9,2)	15	4,1 (3,3; 6,1)	8	5,5 (4,7; 12,4)	0,24	0,67
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	16	4,4 (3,7; 4,6)	15	4,5 (4,0; 4,7)	8	4,6 (4,4; 5,0)	0,61	0,025
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	16	227 (141; 278)	15	259 (184; 293)	8	269 (251; 348)	0,53	0,09
Гемоглобин, г/л	16	122 (114; 129)	15	125 (108; 138)	8	134,5 (110,0; 139,5)	0,65	0,67
СОЭ, мм/ч	16	9 (6; 12)	15	7 (4; 22)	8	4 (2; 8)	0,89	0,21
Антинуклеарный фактор**	16	6,5 (3,0; 24,0)	8	4,0 (2,5; 6,0)	4	3,0 (1,50; 4,0)	0,61	0,14
Антитела к дсДНК, Ед/л	12	127 (21; 214)	8	14,2 (1,7; 60,4)	4	32,1 (12,5; 70,6)	0,046	0,11
CD19, %	10	26,0 (10,9; 35,2)	9	2,0 (0,3; 7,7)	5	2,8 (1,7; 7,7)	0,04	0,07
СРБ, мг/л	16	0,4 (0,0; 2,9)	14	0,35 (0,0; 1,2)	7	0,5 (0,3; 1,3)	0,48	1,0
Креатинин, ммоль/л	14	0,06 (0,05; 0,07)	15	0,06 (0,06; 0,08)	8	0,06 (0,06; 0,06)	0,35	0,92
Мочевина, ммоль/л	16	4,8 (3,3; 7,3)	14	3,8 (3,1; 6,7)	8	5,4 (4,1; 6,1)	0,55	0,26
SLEDAI	16	12 (6; 26)	15	2,0 (2,0; 8,0)	7	2,0 (0,0; 4,0)	0,003	0,018
ECLAM	16	3,0 (1,5; 5,5)	15	1,0 (0,0; 2,0)	7	1,0 (0,0; 2,0)	0,02	0,018
SLICCA/ACR	16	1,0 (0,5; 3,0)	15	0,0 (0,0; 1,0)	7	1,0 (0,0; 1,0)	0,01	0,07

Примечание. * — парный тест Вилкоксона по сравнению с показателями до введения ритуксимаба. Статистический анализ выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). ** — представлены значения антинуклеарного фактора по отношению к значениям верхней границы нормы. РТ — ритуксимаб, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Способность SLEDAI в качестве критерия эффективности терапии фиксировать изменения активности заболевания была продемонстрирована в исследовании с участием 557 детей с СКВ [31]. Модификация SELENA SLEDAI включает в себя 24 (16 клинических и 8 лабораторных) показателя СКВ. Этот индекс наиболее часто используется в педиатрических исследованиях и является одним из критериев ответа на терапию, согласованных Международной исследовательской педиатрической ревматологической организацией (Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO) и ACR [24, 32].

Индекс ECLAM [21] был разработан в 1992 г. на основе клинико-лабораторных данных европейской когорты из 706 больных СКВ. В 2000 г. индекс был признан валидным для ретроспективной оценки активности заболевания по данным историй болезни [33]. В исследовании, включавшем 66 детей с впервые диагностированной СКВ, ECLAM показал себя более чувствительным инструментом в оценке изменений активности заболевания, чем SLEDAI [34].

Индекс повреждения SLICC/ACR представляет собой модификацию валидированного инструмента, разработанного для оценки накопленных повреждений у пациентов с СКВ в результате заболевания или его осложнений. Для того чтобы признак был расценен как повреждение, он должен присутствовать по крайней мере в течение 6 мес, чтобы различить активное воспаление и повреждение тканей [35]. Педиатрический модифицированный индекс повреждения SLICC/ACR состоит из 41 элемента и включает оценку состояния 12 различных органов и систем [36]. В дополнение к вопросам, включенным

во взрослую модификацию, педиатрический индекс учитывает оценку задержки роста и полового созревания.

В настоящее время терапия ритуксимабом может рассматриваться как альтернатива лечению пациентов с СКВ со значимым органом поражением, а также риском серьезных метаболических расстройств [37]. Вопрос применения ритуксимаба в схемах терапии СКВ остается открытым. С одной стороны, в единичных случаях, а также при анализе серии клинических наблюдений показана эффективность препарата у пациентов с очень высокой активностью СКВ, резистентных к предшествующей терапии и высоким риском летального исхода [38–40]. С другой стороны, в немногочисленных ретроспективных исследованиях нет указаний на существенное превосходство схем с применением ритуксимаба по отношению к схемам лечения без него [41, 42]. Кроме того, в исследовании по изучению эффективности различных протоколов терапии люпус-нефрита на протяжении 12 мес не выявлено превосходства включения в лечение ритуксимаба по сравнению с использованием мофетила микофенолата и внутривенного циклофосфида [39].

Скорость снижения дозы преднизолона в исследовании T.J. Lehman и соавт. на фоне применения ритуксимаба у детей с СКВ была аналогична таковой для традиционных схем [18]. В нашем исследовании отмечалось более заметное снижение дозы кортикостероидов (с 0,88 до 0,17 мг/кг в сут и с 33,75 до 10,0 мг/сут за время наблюдения), чем в исследовании L. Watson и соавт. (с 0,26 до 0,17 мг/кг в сут) [17], A. Tambralli и соавт. (с 31,7 до 8,8 мг/сут) [16] и T.J. Lehman и соавт. (с 29,7 до 7,0 мг/сут) [18].

В двух исследованиях с относительно большими выборками пациентов с ювенильной формой СКВ наиболее значимые изменения были отмечены для таких параметров, как СОЭ, уровень гемоглобина, глобальная врачебная оценка заболевания и уровни компонентов комплемента [16, 17]. Комбинированные индексы для оценки динамики активности СКВ в детских ревматологических центрах широко не применяются. В исследовании L. Watson и соавт. [17] изменения значений индекса BILAG на фоне применения ритуксимаба отмечено не было, тогда как в исследовании T.J. Lehman и соавт. выявлено значимое снижение значений индекса SLEDAI [18]. В исследовании G. Moroni и соавт. не выявлено различий в динамике снижения индекса SLEDAI в группах взрослых пациентов с волчаночным нефритом, получавших ритуксимаб, микофенолат и циклофосфамид [41].

Частота госпитализаций по поводу инфекций в периоде наблюдения в исследованиях, посвященных изучению результатов терапии ритуксимабом, колеблется от 90,8 [16] до 126 на 1000 человеко-лет [43], что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях популяции больных СКВ в целом, и не отличается от частоты инфекционных осложнений у пациентов, получающих лечение циклофосфамидом, мопетила микофенолатом и азатиоприном [44–46]. В нашем исследовании из-за разницы в подходах к госпитализации подобный подсчет неприменим.

Среди серьезных кардиоваскулярных нежелательных явлений следует отметить повышенный риск гипотензии (10%), периферических отеков (8%), требовавших неотложного применения кортикостероидов и уменьшения скорости инфузии препарата [23]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило предупреждение о повышенном риске тяжелых кардиоваскулярных осложнений, таких как фатальный острый инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков и другие жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок, связанные с инфузией ритуксимаба и развивающиеся в первые 24 ч от момента введения. В связи с этим ритуксимаб должен использоваться с особой осторожностью у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы; введение препарата должно проводиться при постоянном контроле показателей витальных функций и низкой скорости инфузии [47].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chiang LL, Lin YT, Chan HY, Chiang BL. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 96 Chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):12. doi: 10.1186/1546-0096-10-12.
- Medina-Quinones CV, Ramos-Merino L, Ruiz-Sada P, Isenberg D. Analysis of Complete Remission in Systemic Lupus Erythematosus Patients Over a 32-Year Period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(7):981–987. doi: 10.1002/acr.22774.
- Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):287–292. doi: 10.1191/096120399678847786.
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 1995;34(9):866–872. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.866.
- 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,

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования связаны с ретроспективным дизайном, отсутствием контрольной группы, получающей небиологическую терапию для лечения СКВ, гетерогенностью изучаемой выборки. Для сопоставления эффективности с традиционными схемами в последующем может быть применен дизайн исследования «случай–контроль». В настоящее время вопрос о целесообразности применения ритуксимаба при лечении детей с СКВ требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ретроспективном исследовании показана эффективность терапии ритуксимабом у детей с СКВ: отмечено снижение клинико-лабораторных показателей активности болезни, а также уменьшение дозы кортикостероидов у детей с тяжелым течением СКВ, резистентным к предшествующей гормонально-цитостатической терапии. Лечение ритуксимабом следует расценивать как возможную альтернативу для пациентов со значимым органическим поражением и высокой активностью заболевания, а также при недостаточной эффективности или непереносимости небиологической гормонально-цитостатической терапии, высоким риске развития на фоне терапии высокими дозами кортикостероидов серьезных метаболических расстройств. Терапия ритуксимабом является относительно безопасной: нежелательных явлений, потребовавших ее прекращения, не зафиксировано. Однако 2 случая летального исхода у пациентов с крайне тяжелым течением СКВ указывают на необходимость дальнейшего изучения безопасности ритуксимаба у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

- М.М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>
Е.М. Кучинская <http://orcid.org/0000-0002-1383-3373>
О.В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В.Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314–322. doi: 10.1177/0961203307087875.

6. 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):556–562. doi: 10.1002/art.23204.

7. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10(3):140–147. doi: 10.1191/096120301675075008.

8. Dan D, Fischer R, Adler S, et al. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14030. doi: 10.4414/sm.w.2014.14030.

9. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673–678. doi: 10.1191/0961203304lu20120a.

10. 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):104–110. doi: 10.1111/nep.12006.

11. Grammer AC, Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(Suppl 4):S22–27. doi: 10.1186/ar1009.
12. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, 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.
13. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3107–3111. doi: 10.1002/art.22856.
14. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 free-standing children's hospitals across the United States. *J Pediatr.* 2013;162(6):1252–1258.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038.
15. Clain JM, Specks U. S1. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: the experience in the United States. *Presse Med.* 2013;42(4 Pt 2):530–532. doi: 10.1016/j.jpm.2013.01.048.
16. 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.
17. 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(1):10–17. doi: 10.1177/0961203314547793.
18. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, 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.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
21. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):120–132.
22. Van Blerk M, Bossuyt X, Humbel R, et al. Belgian recommendations on ANA, anti-dsDNA and anti-ENA antibody testing. *Acta Clin Belg.* 2014;69(2):83–86. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000010.
23. rlsnet.ru [интернет]. Ритуксимаб (Rituximab): инструкция, применение и формула. Регистр лекарственных средств России. 2007 [доступ от 19.05.2016]. Доступ по ссылке: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm.
24. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т.51. — №2. — С. 186–200. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Science-practical rheumatology.* 2013;51(2):186–200. (In Russ).]
25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–640. doi: 10.1002/art.1780350606.
26. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902–906. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
27. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32(9):1107–1118. doi: 10.1002/anr.1780320909.
28. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27(3):664–670.
29. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* 1992;19(1):53–59.
30. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response C. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3418–3426. doi: 10.1002/art.20628.
31. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2854–2864. doi: 10.1002/art.21230.
32. Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, et al. Agreement between multi-dimensional and renal-specific response criteria in patients with juvenile systemic lupus erythematosus and renal disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):424–433.
33. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(6):445–450. doi: 10.1191/096120300678828640.
34. Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, Feldman BM. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):335–341. doi: 10.1002/art.11111.
35. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303.
36. Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2989–2996. doi: 10.1002/art.22048.
37. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202–207. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.
38. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):413–419. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9.
39. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3168–3174. doi: 10.1002/art.21351.
40. Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int.* 2013;33(3):809–813. doi: 10.1007/s00296-011-2239-6.
41. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1570–1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket462.
42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
43. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multi-center longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063–1076. doi: 10.1177/0961203312446627.
44. 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):442–449. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009.
45. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(4):227–235. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e93d00.
46. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2083–2089. doi: 10.1136/ard.2010.131995.
47. fda.gov [Internet]. Rituxan® (rituximab). Highlights of prescribing information [cited 2016 May 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf.