

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹,
А.М. Чомахидзе¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Е.Л. Семикина^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 20.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Блокирование В лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела при системной красной волчанке (СКВ), может быть эффективной стратегией патогенетического лечения, в том числе и у детей. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом (химерные моноклональные антитела к CD20) у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикостероидам и иммунодепрессантам. **Методы.** Изучали истории болезни детей с СКВ, госпитализированных в ревматологическое отделение НЦЗД в период с 2004 по 2013 г. Результаты лечения оценивали по индексу активности болезни SELENA SLEDAI, шкале Damage Index, динамике значений лабораторных показателей активности болезни. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения ритуксимабом 12 пациентов в течение 24 нед, 11 из них — в течение 48 нед. Препарат вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² стандартной поверхности тела на введение еженедельно 4 раза (n = 10) или 2 раза с интервалом 2 нед (n = 2). Через 48 нед терапии ритуксимабом значения индекса SELENA SLEDAI снизились с 16 (11; 21) до 1 (0; 2) (p < 0,001), Damage Index — с 3,5 (1,0; 5,0) до 1,0 (0,0; 3,0) (p = 0,024), концентрация С4-компонента комплемента повысилась с 0,13 (0,04; 0,19) до 0,43 (0,18; 0,50) г/л (p = 0,017), число антител к двуспиральной ДНК снизилось с 73,5 (11,5; 245,0) до 1,9 (0,0; 40,0) МЕ/мл (p = 0,004). Деплеция в В лимфоцитах была зарегистрирована у всех пациентов через 24 и 48 нед терапии ритуксимабом. Доза преднизолона была снижена с исходной 0,80 (0,43; 1,00) мг/кг в сут до 0,20 (0,17; 0,30) через 48 нед (p = 0,025). Обострений болезни в течение 48 нед не зарегистрировано. Отмечены такие серьезные нежелательные явления, как пневмония (n = 2), нейтропения (n = 5), инфекция Herpes zoster (n = 2), гипогаммаглобулинемия (n = 8). **Заключение.** Показаны высокая эффективность и удовлетворительный профиль безопасности терапии ритуксимабом у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикостероидам и иммунодепрессантам.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, тяжелое течение, рефрактерность, ритуксимаб.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Семикина Е.Л. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 497–504. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624)

ОБОСНОВАНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, при котором наблюдается генерализованное воспаление сосудов и соединительной ткани. Распространенность СКВ у детей зависит от их этнической принадлежности и составляет от 10 до 20 случаев на 100 тыс. педиатрической популяции [1, 2]. До 20% случаев СКВ манифестируют в детском возрасте, при этом отличаются более тяжелым и агрессивным началом по сравнению с дебютом болезни у взрослых [3–5].

В этиопатогенезе СКВ играют роль генетические, гормональные, иммунные факторы, а также факторы внешней среды. У пациентов с СКВ выявляют высокую концентрацию аутоантител и иммунных комплексов, что может быть результатом гиперпродукции В лимфоцитов

[6, 7], увеличения продолжительности их жизни и длительной активации [8, 9].

Ритуксимаб — это моноклональное химерное антитело к 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 ритуксимабом у больных СКВ обусловлен длительной деплецией В лимфоцитов в периферической крови [11–14]. В связи с рефрактерностью к стандартной терапии ритуксимаб успешно применяется для лечения как лимфопролиферативных, так

и аутоиммунных заболеваний у детей, например, таких как синдром Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный дерматомиозит, васкулит [15, 16].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом у детей с тяжелым течением СКВ, рефрактерной к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СКВ, лечившихся в ревматологическом отделении НЦЗД в период с 2004 по 2013 г.

Критерии соответствия

В исследование были включены дети, удовлетворяющие следующим критериям:

- диагноз СКВ, установленный по критериям Американской коллегии ревматологов [17, 18];
- возраст дебюта заболевания младше 16 лет;
- лечение анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб);
- длительность наблюдения не менее 6 мес.

Оценка результатов лечения

Клинические и лабораторные параметры оценивали в период госпитализации, перед инфузией ритуксимаба, и далее каждые 6 мес.

Индексы активности СКВ

Клиническая активность болезни оценивалась по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) в модификации SELENA (Safety of Estrogen in

Lupus Erythematosus National Assessment, Национальная оценка безопасности эстрогенов при красной волчанке) [19]. Индекс рассчитывался с учетом 24 показателей (16 клинических и 8 лабораторных), при этом каждый признак оценивался в баллах от 1 до 8. По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ:

- 0 баллов — нет активности;
- 1–5 баллов — низкая;
- 6–10 баллов — средняя;
- 11–19 баллов — высокая;
- ≥ 20 баллов — очень высокая степень активности.

Кумулятивное повреждение органов и систем, связанное с течением СКВ, проводимой терапией или наличием сопутствующих заболеваний, оценивалось с помощью педиатрического индекса поврежденных Damage Index [20]. При его расчете учитывались признаки, сохраняющиеся более 6 мес. По сумме баллов определялась степень повреждения органов:

- 0 — отсутствие повреждений;
- 1 — низкий;
- 2–4 — средний;
- > 4 — высокий индекс повреждений.

Оценка лабораторной активности СКВ

Анализ лабораторных показателей включал клинический анализ крови (определение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина), биохимический анализ крови (определение концентрации общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, общего и прямого билирубина, электролитов, амилазы, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, холестерина, щелочной фосфатазы, глюкозы), определение концентрации иммуноглобулинов, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, С3 и С4 компонентов комплемента. Анализ субпопуляций лимфоцитов

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Saniya I. Valieva¹, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Tatyana V. Sleptsova¹, Alexandra M. Chomakhidze¹, Kseniya B. Isayeva¹, Evgeniya G. Chystyakova^{1, 2}, Elena L. Semikina^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series

Background. Blocking of B lymphocytes producing autoantibodies in systemic lupus erythematosus (SLE) may be an effective strategy for pathogenetic treatment, including in children. **Objective:** Our aim was to assess the efficacy and safety of rituximab treatment (chimeric monoclonal antibodies to CD20) in children with severe SLE refractory to glucocorticosteroids and immunosuppressants. **Methods.** We studied the case histories of children with SLE admitted to the rheumatology department of the SCCH between 2004 and 2013. The treatment results were assessed by the SELENA SLEDAI Disease Activity Index, Damage Index scale, and dynamics of the values of laboratory disease activity indices. **Results.** We analyzed the results of rituximab treatment in 12 patients for 24 weeks, 11 of them — for 48 weeks. The preparation was administered intravenously at a dose of 375 mg/m² of the body surface area to administer 4 times weekly (n = 10) or 2 times with an interval of 2 weeks (n = 2). After 48 weeks of rituximab treatment, SELENA SLEDAI index values decreased from 16 (11; 21) to 1 (0, 2) (p < 0.001), Damage Index — from 3.5 (1.0; 5.0) to 1.0 (0.0; 3.0) (p = 0.024), complement component C4 concentration increased from 0.13 (0.04; 0.19) to 0.43 (0.18; 0.50) g/l (p = 0.017), the number of antibodies to double-stranded DNA decreased from 73.5 (11.5; 245.0) to 1.9 (0.0; 40.0) IU/ml (p = 0.004). Depletion of B lymphocytes was recorded in all patients after 24 and 48 weeks of rituximab treatment. Prednisolone dose was reduced from the initial 0.80 (0.43; 1.00) mg/kg per day to 0.20 (0.17; 0.30) after 48 weeks (p = 0.025). Disease exacerbations during 48 weeks have not been reported. Such serious adverse events as pneumonia (n = 2), neutropenia (n = 5), Herpes zoster infection (n = 2), hypogammaglobulinemia (n = 8) were noted. **Conclusion.** High efficacy and satisfactory risk-benefit profile of rituximab treatment in children with severe SLE refractory to glucocorticosteroids and immunosuppressants have been shown.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, severe course, refractoriness, rituximab.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Denisova Rina V., Valieva Saniya I., Bzarova Tatyana M., Sleptsova Tatyana V., Chomakhidze Alexandra M., Isayeva Kseniya B., Chystyakova Evgeniya G., Semikina Elena L. Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 497–504. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624)

(определение CD20+ В лимфоцитов) проводился методом проточной цитометрии перед каждым курсом терапии ритуксимабом. У пациентов с волчаночным нефритом учитывались результаты определения уровня протеинурии, концентрации креатинина, альбумина в сыворотке крови. Все лабораторные анализы проводились в централизованной клинической лаборатории НЦЗД.

Нежелательные явления

Учитывали все нежелательные явления, отмеченные в медицинской документации с момента первой инфузии ритуксимаба. Нежелательными считали инфекционные заболевания и отклонения лабораторных показателей (учитывали результаты клинического и биохимического анализов крови, проводимых каждые 2 нед, иммунологического анализа — каждые 3 мес).

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования с Этическим комитетом не согласовывалось. Применение ритуксимаба у пациентов было одобрено Локальным независимым этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом терапии родители и пациенты в возрасте старше 14 лет подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). При сравнении значений связанных выборок использовали тест Вилкоксона с расчетом точного значения величины p и поправкой Бонферрони при множественных сравнениях (статистически значимыми считали значения величины $< 0,0167$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование были включены данные 12 пациентов с СКВ в возрасте 14,6 (10–17,5) года, из них 11 девочек. Медиана возраста дебюта СКВ составила 12,5 (8–15,5) года, медиана возраста на момент первой инфузии — 14,8 (10–17,5) года, медиана длительности болезни на момент назначения ритуксимаба — 3,7 года (от 3 мес до 13,7 года). У 2 больных (3 и 4,8 мес) была ранняя волчанка, длительностью до 1 года, у 10 (от 1,5 до 13,7 года) — более 1,5 лет. У 11 больных заболевание уже в дебюте характеризовалось агрессивным течением, у 1 пациентки генерализация процесса наступила через 2 года после самостоятельной отмены иммуносупрессивной терапии.

Все больные до назначения ритуксимаба получали иммунодепрессанты: 12/12 — преднизолон перорально в средней дозе 0,80 (0,43; 1,00) мг/кг в сут, пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10–15 мг/кг на введение; 9/12 — циклофосфамид в дозе 15 мг/кг ежемесячно; 10/12 — сеансы плазмафереза (от 3 до 5); 10/12 — мофетил микофенолат; 11/12 — иммуноглобулин человека нормальный; 11/12 — гидроксихлорохин (табл. 1). Средняя длительность лечения составила 2,8 года (от 1,5 мес до 13 лет). На фоне длительного лечения циклофосфамидом и глюкокортикостероидами в высоких дозах у пациентов развились следующие нежелательные явления: синдром Кушинга ($n = 10$), остеопороз ($n = 8$), стероидная катаракта ($n = 5$), эрозивный гастрит ($n = 4$), рецидивирующие гнойные инфекции ($n = 3$), задержка роста ($n = 2$) и полового развития ($n = 2$), стероидный диабет ($n = 1$). О тяжести нежелательных явлений свиде-

тельствовало относительно высокое медианное значение индекса повреждений — 3,5 (1,0; 5,0) балла.

На фоне иммуносупрессивной терапии у всех больных сохранялась высокая активность болезни с тяжелыми системными проявлениями: васкулит ($n = 8$) и цитопения ($n = 8$), нефрит ($n = 5$), антифосфолипидный синдром ($n = 5$), стоматит ($n = 5$), артрит ($n = 4$), гепатит ($n = 3$), хейлит ($n = 3$). Зарегистрировано по 1 случаю гемолитической анемии, пневмонита, геморрагического синдрома, периферического некроза мягких тканей и алопеции (см. табл. 1).

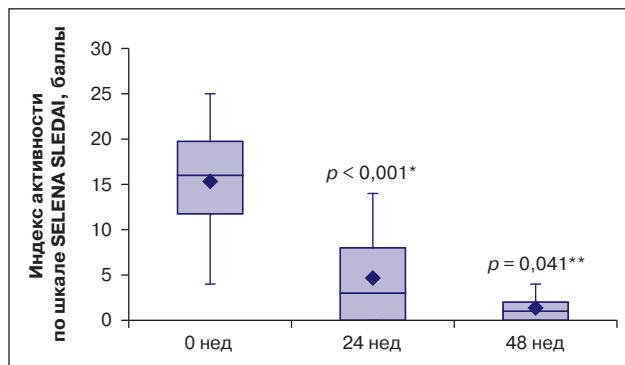
Ритуксимаб назначался на фоне уже проводимой терапии без периода вымывания. Препарат вводился внутривенно в дозе 375 мг/м² стандартной поверхности тела на введение еженедельно 4 раза ($n = 10$) или 2 раза с интервалом 2 нед ($n = 2$). Длительность инфузии составляла от 3 до 6 ч. Премедикация включала внутривенную инфузию трописетрона гидрохлорида в дозе 0,2 мг/кг на введение (не более 5 мг) или ондансетрона гидрохлорида дигидрата в дозе 5 мг/м² за 30 мин до введения ритуксимаба. Премедикация глюкокортикостероидами не проводилась. Всем пациентам через 24 нед наблюдения в связи с высокой клинико-иммунологической активностью по шкале SELENA SLEDAI, высоким индексом повреждений был проведен повторный курс терапии ритуксимабом.

Основные результаты исследования

Активность СКВ и аутоантитела

Длительность наблюдения за 12 пациентами составила 24 нед, из них за 11 — 48 нед. Анализ эффективности ритуксимаба показал, что уже через 24 нед после первого курса лечения активность болезни снизилась у всех пациентов. До начала лечения ритуксимабом у всех пациентов волчанка характеризовалась высокой степенью активности, о чем свидетельствовали высокие значения индекса SELENA SLEDAI — 16 (11; 21) баллов. Через 24 нед после первого курса терапии ритуксимабом зарегистрировано снижение индекса активности у всех пациентов, включенных в исследование, до 3 (0; 8) баллов. Через 24 нед после второго курса терапии ритуксимабом положительная динамика сохранялась, купировались такие опасные для жизни проявления, как поражения центральной нервной системы (ЦНС), антифосфолипидный синдром, васкулит. Индекс SELENA SLEDAI продолжал снижаться и составил 1 (0; 2) балл (рис. 1).

Рис. 1. Динамика значений индекса активности системной красной волчанки по шкале SELENA SLEDAI



Примечание. * — при сравнении с исходным значением индекса; ** — при сравнении со значением показателя на 48-й нед лечения. Здесь и на последующих рисунках представлены значения медианы (ромб), 25–75-го процентиля (границы коробчатой диаграммы) и 95% доверительного интервала («усы»).

Таблица 1. Характеристика пациентов перед назначением ритуксимаба

№ п/п	Возраст на момент назначения ритуксимаба, лет	Пол	Клиническая картина	Предшествующая терапия	Результат терапии ритуксимабом
1	17,5	Ж	Васкулит, дерматит, панцитопения, поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
2	10	Ж	Васкулит, поражение ЦНС, лейкопения, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром, дерматит, хейлит, стоматит, алопеция, гепатит, тромбоцитопения, анемия	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
3	16,9	Ж	Лейкопения, стоматит, дерматит	Пульс-терапия метилпреднизолоном, мофетила микофенолат	Ремиссия
4	14,6	Ж	Волчаночный нефрит, афтозный стоматит, дерматит, лейкопения, артрит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
5	15,6	М	Волчаночный нефрит, пневмонит	Пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
6	13,8	Ж	Лейкопения, тромбоцитопения, волчаночный нефрит, васкулит, дерматит, алопеция	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Неполная ремиссия
7	16,2	Ж	Волчаночный нефрит, васкулит, панцитопения, поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
8	14	Ж	Артрит, хейлит, стоматит, гепатит, цереброваскулит, анемия, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
9	13,2	Ж	Антифосфолипидный синдром, нейтропения, васкулит, артрит, хейлит, стоматит, гепатит, анемия, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
10	14,9	Ж	Васкулит, антифосфолипидный синдром, периферические некрозы, алопеция, миоперикардит, полимиозит, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
11	12,7	Ж	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия, геморрагический синдром, дерматит	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, мофетила микофенолат, гидроксихлорохин	Ремиссия
12	16,2	Ж	Артрит, васкулит, поражение ЦНС	Плазмаферез, пульс-терапия метилпреднизолоном, ВВИГ, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Ремиссия

Примечание. М/Ж — мужской/женский пол, ЦНС — центральная нервная система, ВВИГ — иммуноглобулин человека нормальный.

К 24-й нед лечения отмечена положительная динамика лабораторных показателей активности болезни: повысились число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, концентрация С3 и С4 компонентов комплемента в крови (табл. 2), снизилась сывороточная концентрация антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК (рис. 2, 3). До назначения ритуксимаба лейкопения была зарегистрирована у 9 пациентов, тромбоцитопения — у 4, эритропения — у 5, низкий уровень гемоглобина — у 7, низкая концентрация С3 компонента комплемента — у 5, С4 компонента комплемента — у 7, повышенная концентрация антинуклеарного фактора — у 11, антител к двуспиральной ДНК — у 10. Через 24 (48) нед терапии

ритуксимабом лейкопения сохранялась только у 2 из 12 (у 1 из 11) пациентов, эритропения — у 2 (0), низкий уровень гемоглобина — у 3 (0), низкая концентрация С3 компонента комплемента — у 1 (1), С4 компонента комплемента — у 2 (1), повышенная концентрация антинуклеарного фактора — у 9 (8), антител к двуспиральной ДНК — у 7 (6) больных соответственно. Число тромбоцитов нормализовалось у всех больных уже через 24 нед терапии и сохранялось таковым к году лечения. На протяжении периода наблюдения концентрация антинуклеарного фактора сохранялась повышенной у большинства больных, однако отмечено снижение значений этого показателя: через 24 нед лечения с 11,2 (5,3; 12,0)

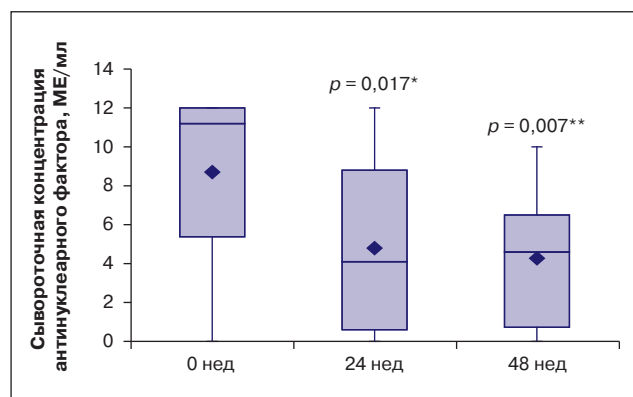
Таблица 2. Динамика значений лабораторных показателей активности системной красной волчанки у детей на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Нормальные значения	До назначения ритуксимаба	Через 24 нед терапии ритуксимабом	Через 48 нед терапии ритуксимабом
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,5–8,5	4,9 (3,4; 5,5) [2,2–10,1]	6,8 (5,6; 7,8)** [2,8–8,5]	6,5 (5,5; 6,9) [3,5–8,7]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–450	169 (133; 218) [67–300]	228 (203; 323)** [128–420]	250 (230; 277)** [195–376]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1–5,1	4,6 (3,2; 4,8) [2,1–5,7]	5,0 (4,2; 5,3)** [3,2–5,5]	5,2 (4,9; 5,5)** [4,4–5,6]
С3 компонент комплемента, г/л	0,74–1,27	0,79 (0,61; 1,09) [0,45–1,01]	1,15 (0,94; 1,28)** [0,72–1,43]	1,25 (1,10; 1,30)** [0,63–1,78]
С4 компонент комплемента, г/л	0,14–0,47	0,13 (0,04; 0,19) [0,01–0,9]	0,25 (0,17; 0,45)* [0,06–1,25]	0,43 (0,18; 0,50)* [0,09–0,66]
Гемоглобин, г/л	120–155	117 (93; 135) [68–143]	142 (117; 150)** [98–158]	140 (132; 148)** [128–158]
IgG, г/л	5,49–15,84	12,2 (5,4; 16,8) [2,7–19,8]	7,1 (5,1; 9,0)* [2,1–10,4]	6,3 (5,3; 8,4)* [3,2–10,0]
IgM, г/л	0,23–2,59	1,7 (0,8; 2,8) [0,5–3,7]	0,6 (0,4; 0,9)** [0,1–1,2]	0,6 (0,3; 1,0)** [0,1–1,4]
Альбумин, г/л ($n = 5$)	32–45	29 (18; 30) [17–30]	37 (35; 40)* [25–45]	39 (37; 40)* [35–45]
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л ($n = 5$)	53–97	100 (79; 106) [60–110]	62 (46; 84) [36–99]	67 (55; 79)* [55–79]
Мочевина, ммоль/л ($n = 5$)	3,3–5,5	14,1 (9,1; 15,9) [4,8–17,0]	4,5 (3,0; 6,8) [2,1–8,4]	2,2 (1,7; 2,7)* [1,7–2,7]
Белок в моче, г/сут	< 0,1	0 (0; 3) [0–15]	0 (0; 1,5)* [0–5]	0 (0; 0)* [0–1]

Примечание. В круглых скобках указаны значения 25-го; 75-го перцентилей, в квадратных — разброс данных (min–max).

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — в сравнении с исходным значением (до назначения ритуксимаба).

Рис. 2. Динамика концентрации антинуклеарного фактора на фоне терапии ритуксимабом



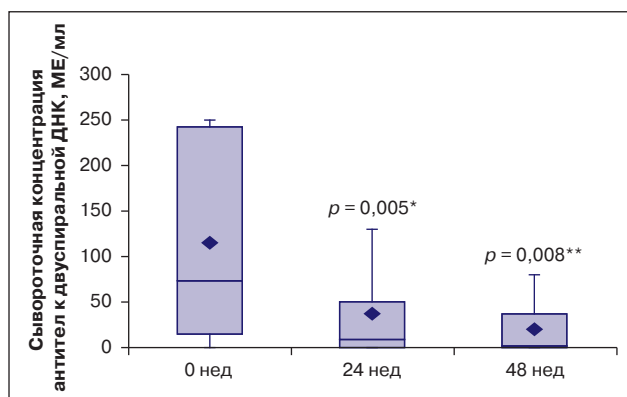
Примечание. *, ** — по сравнению с исходным значением.

до 4,1 (0,4; 9,2) МЕ/мл ($p = 0,017$), через 48 нед — до 4,6 (0,0; 7,0) МЕ/мл ($p = 0,007$) (см. рис. 2). Концентрация антител к двуспиральной ДНК снизилась с 73,5 (11,5; 245,0) до 9,0 (0,0; 73,5) МЕ/мл ($p = 0,005$) и до 1,9 (0,0; 40,0) МЕ/мл ($p = 0,008$) соответственно (см. рис. 3).

Дополнительные результаты исследования Результаты терапии у больных волчаночным нефритом

Значительная положительная динамика на фоне лечения ритуксимабом наблюдалась у пациентов с волчаночным нефритом ($n = 5$). До начала лечения ритук-

Рис. 3. Динамика концентрации антител к двуспиральной ДНК на фоне терапии ритуксимабом



Примечание. *, ** — по сравнению с исходным значением.

симабом у 3 больных наблюдался стероидрезистентный нефротический синдром, у 2 — только протеинурия. Концентрация белка в моче у разных больных варьировала в пределах от 0,3 до 15 г/сут. Через 24 нед лечения уровень протеинурии значительно снизился, а через 48 нед терапии у 4 из 5 пациентов было зарегистрировано полное исчезновение протеинурии, у 1 — протеинурия сохранялась на низком уровне (рис. 4).

У всех пациентов с волчаночным нефритом была зарегистрирована гипоальбуминемия (мин. 17, макс. 30 г/л). Через 24 нед терапии ритуксимабом сывороточная концентрация альбумина нормализовалась

Рис. 4. Динамика концентрации белка в моче у пациентов с волчаночным нефритом

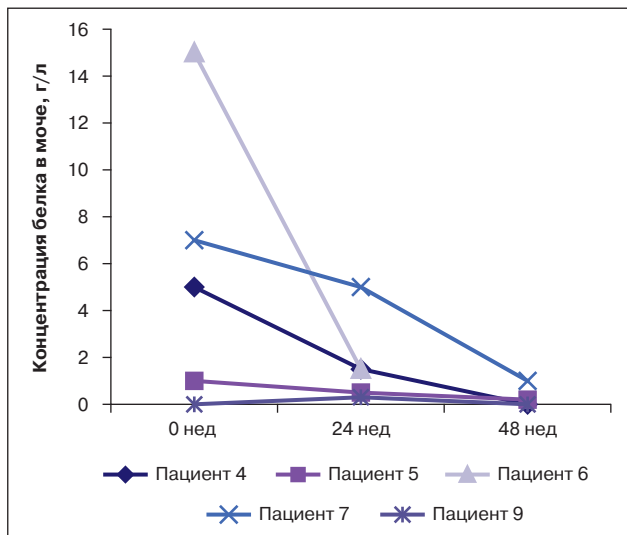
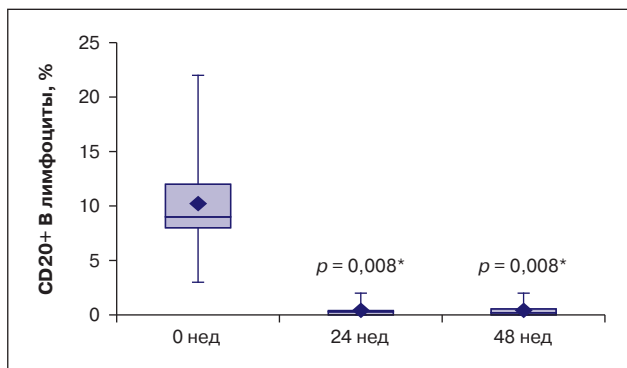


Рис. 5. Динамика доли CD20+ В лимфоцитов на фоне терапии ритуксимабом



Примечание. * — в сравнении с исходным значением.

у всех пациентов и сохранялась в пределах нормы через 48 нед после второго курса терапии. До назначения ритуксимаба концентрации креатинина и мочевины были повышены у 3 пациентов: максимально до 110 мкмоль/л и 17 ммоль/л соответственно (см. табл. 2). У всех пациентов с волчаночным нефритом концентрации креатинина и мочевины к 48-й нед лечения нормализовались (см. табл. 2).

Динамика фоновой терапии и индекса повреждений

В связи с улучшением клинико-лабораторных показателей у всех пациентов с СКВ после лечения ритуксимабом удалось значительно снизить дозу глюкокортикостероидов с исходных 0,80 (0,43; 1,00) до 0,44 (0,25; 0,75) мг/кг в сут через 24 нед ($p = 0,03$) и до 0,2 (0,17; 0,3) мг/кг в сут через 48 нед терапии ($p = 0,025$) (см. табл. 2), отказаться от проведения повторных курсов пульс-терапии метилпреднизолоном, у всех больных — избежать повышения дозы глюкокортикостероидов, 4 пациентам отменить циклофосфамид, а 4 — не назначать этот токсический препарат.

Уменьшение дозы глюкокортикостероидов и отказ от назначения циклофосфамади позволили снизить педиатрический индекс повреждений у пациентов с СКВ, включенных в исследование, с исходных 3,5 (1,0; 5,0) до 2,0 (0,5; 3,5) баллов через 24 нед ($p = 0,016$) и до 1,0 (0,0; 3,0) балла через 48 нед терапии ($p = 0,024$).

Через 24 нед после второго курса терапии ритуксимабом ремиссия болезни была зарегистрирована у 9 из 12 больных, неполная ремиссия — у 3 (см. табл. 1).

Деплеция В лимфоцитов

Деплеция В лимфоцитов наблюдалась у всех пациентов после первого курса лечения ритуксимабом. Доля CD20+ В лимфоцитов от общего числа лимфоцитов периферической крови до первой инфузии ритуксимаба составляла 9,0% (8,0; 12,0) (нормальные значения 6–23%). Деплеция была стойкая, и через 24 нед после первого курса введения препарата уровень CD20+ В лимфоцитов не повышался. Через 24 нед после второго курса лечения ритуксимабом деплеция CD20+ В лимфоцитов сохранилась (рис. 5).

Нежелательные явления

Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано инфузионных реакций на введение ритуксимаба. У 2 больных диагностирована долевая пневмония, которая разрешилась выздоровлением на фоне антибактериального лечения. Необходимо отметить, что все пациенты получали ко-тримоксазол в дозе 5 мг/кг в сут для профилактики пневмоцистной пневмонии. Случаев пневмоцистной инфекции зарегистрировано не было.

К серьезным инфекционным нежелательным явлениям относились 2 случая опоясывающего герпеса у двух девочек-подростков. Заболевания завершились выздоровлением на фоне противовирусной терапии, однако у одной пациентки сформировался келоидный рубец.

К неинфекционным побочным эффектам относились случаи гипогаммаглобулинемии (снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов М и G) у 8 пациентов и нейтропении у 5 больных, которые развивались в среднем через 16–20 нед после очередного курса терапии ритуксимабом. Для коррекции концентрации иммуноглобулинов проводилась заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным в дозе 0,3–0,5 г/кг на курс. Был зарегистрирован 1 случай фебрильной нейтропении. При снижении числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9$ /л назначался филграстим из расчета 5–10 мкг/кг на введение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует опыт применения ритуксимаба у детей с СКВ. Показана высокая эффективность ритуксимаба у пациентов с тяжелым течением болезни, рефрактерной к стандартной терапии, что согласуется с результатами подобных исследований [21–23], опубликованных ранее, у взрослых пациентов и детей [24–29]. Важно отметить, что ритуксимаб оказался высокоэффективен для лечения волчаночного нефрита [25–27], что также подтверждают ранее опубликованные данные о лечении волчаночного нефрита у детей [30, 31].

Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в лечении СКВ у детей [1]. Монотерапия преднизолоном или метилпреднизолоном позволяет контролировать заболевание легкой или средне-тяжелой степени [1]. При недостаточной эффективности или прогрессирующем тяжелом течении болезни применяют пульс-терапию метилпреднизолоном. Кроме того, необходимым становится назначение препаратов второй линии терапии, таких как иммуноглобулин человеческого нормальный, циклофосфамид гидроксихлорохин, циклоспорин, мофетила микофенолат, метотрексат [1].

Развитие у пациентов с СКВ жизнеугрожающих состояний, торпидных к стандартной иммуносупрессивной терапии, таких как волчаночный нефрит, поражение ЦНС, является показанием для интенсификации терапии и назначения ритуксимаба [24]. Опубликованы клинические случаи терапии гемолитической анемии, волчаночного нефрита у детей с СКВ, а также результаты анализа эффективности ритуксимаба при волчаночном нефрите у 18 пациентов [25]. Анализ серии клинических примеров детей с различными формами СКВ показал, что терапия ритуксимабом более эффективна у больных с кожными и суставными проявлениями болезни [27, 29, 32]. Клинический ответ, как правило, коррелировал с селективной деплецией В лимфоцитов в среднем через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба [33]. В нашем исследовании деплеция В лимфоцитов была зарегистрирована во всех случаях применения ритуксимаба у детей с СКВ. Более того, показано, что ритуксимаб был эффективен не только при кожных и суставных проявлениях СКВ, но и при таких тяжелых системных проявлениях, как поражение ЦНС, антифосфолипидный синдром, некротизирующий васкулит, нефрит, пневмонит. До начала лечения ритуксимабом число CD20+ В лимфоцитов у всех наблюдаемых пациентов было в пределах нормальных значений, несмотря на очень высокую активность заболевания. Вероятно, это объясняется длительным применением иммунодепрессантов. В течение 48 нед наблюдения ни у из больных восстановления числа CD20+ В лимфоцитов не зарегистрировано. По литературным данным, восстановление числа В клеток обычно наблюдалось через 6–9 мес от начала терапии, однако зависимость между числом В лимфоцитов и временем обострения заболевания в ряде исследований не прослеживалась [27, 32, 34]. По другим данным, во время обострения болезни регистрировалось повышение числа В лимфоцитов, что требовало проведения повторных курсов терапии ритуксимабом [33]. Стоит отметить, что титр антител к вакцинальным штаммам на фоне терапии ритуксимабом не уменьшился [33]. Длительность эффекта от терапии ритуксимабом может быть также обусловлена образованием аутоантител к химерному белковому компоненту препарата или полиморфизмом гена *FcR11a*, ответственного за Fc-γ рецептор, контролирующей взаимодействие ритуксимаба с фагоцитами [33].

У большинства больных в нашем исследовании ритуксимаб был эффективен для лечения поражений ЦНС, волчаночного нефрита, гемолитической анемии, тромбоцитопении, панцитопении. Как и в опубликованных ранее исследованиях, в нашей работе терапия ритуксимабом позволила отменить циклофосфамид 4 пациентам, не назначать его 4 больным и избежать развития таких тяжелых нежелательных явлений, как миелодепрессия, геморрагический цистит, угнетение функции яичников, которые часто ассоциируются с цитотоксичностью циклофосфамида [35]. Важно отметить, что во время терапии ритуксимабом доза преднизолона была снижена всем пациентам и ни в одном случае не была повышена. Это позволило уменьшить риск развития нежелательных явлений, связанных с терапией высокими дозами глюкокортикостероидов (остеопороз, задержка роста и полового развития и др.). Это не только предотвратило повышение индекса повреждения, а, напротив, обеспечило его статистически значимое снижение.

По литературным данным, ритуксимаб обладает стероидсберегающим эффектом, и некоторым пациентам удалось полностью отменить преднизолон в связи с ремиссией болезни [25, 29]. Благодаря высокой эффек-

тивности ритуксимаба полной ремиссии болезни в нашем исследовании достигли 9 пациентов, неполной — 3.

Безопасность ритуксимаба

Наиболее часто репортируемые нежелательные явления терапии ритуксимабом включают трансфузионные реакции, вызванные повышением концентрации провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин 8, интерферон γ), возникающие вследствие деструкции В клеток [36]. Клинически такие нежелательные эффекты проявляются лихорадкой, ознобом, головной болью, зудом и иногда гипотензией. Для предотвращения развития инфузионных реакций в ряде случаев мы применяли премедикацию (антигистаминные средства, метилпреднизолон). В нашем исследовании мы использовали только противорвотные средства и не наблюдали трансфузионных реакций. Другие нежелательные явления, связанные с назначением ритуксимаба, — это инфекционные заболевания, возможно, обусловленные гипогаммаглобулинемией. В нашем исследовании были зарегистрированы такие серьезные нежелательные явления, как пневмония и опоясывающий герпес.

Данные по безопасности ритуксимаба у детей с СКВ противоречивы. Полученные нами данные по безопасности ритуксимаба сопоставимы с опубликованными ранее. Так, в исследовании S. D. Marks и соавт. у 7 детей с СКВ, лечившихся ритуксимабом, не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [27]. В другом исследовании эффективности и безопасности ритуксимаба было выявлено только 5 случаев инфекции *Herpes zoster* из 19 детей с СКВ [28]. Напротив, в исследовании эффективности препарата серьезные нежелательные явления, включавшие септицемию, нейтропению, тромбоцитопению, были зарегистрированы у 5 из 11 пациентов с ювенильной СКВ [25]. Опубликованы данные о развитии тяжелого инфекционного эндокардита с летальным исходом у пациента с СКВ, лечившегося ритуксимабом [29].

Несмотря на успешное лечение, смертность детей с СКВ остается высокой в силу тяжелого течения болезни и токсичности медикаментозной терапии. Повысить эффективность терапии и даже уменьшить число нежелательных явлений у большого числа детей с тяжелым течением СКВ позволяет комбинированная терапия ритуксимабом и циклофосфамидом [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования и опубликованные данные демонстрируют высокую эффективность ритуксимаба у детей с тяжелым течением СКВ, с одной стороны, и риск развития тяжелых нежелательных явлений — с другой. В этой связи для определения длительности эффекта, безопасности и подбора оптимальной дозы препарата необходимо проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований ритуксимаба.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Medac, Novartis, Pfizer.

Р. В. Денисова получала исследовательские гранты от компаний Roche, Centocor, Novartis, UCB и гонора-

ры за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Medac.

С. И. Валиева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Bristol-Myers Squibb и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Medac, Novartis.

Т. М. Бзарова получала исследовательские гранты от компаний Roche, Pfizer, Centocor и гонорары за выступления от компаний Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Pfizer.

К. Б. Исаева получала исследовательские гранты от компаний Roche, Novartis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 342–391.
2. Tucker LB, Menon S, Scharler 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.
3. 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.
4. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus; clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(3):603–607.
5. Cervera R, Kamalitha MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 1993;72(2):113–124. doi: 10.1097/00005792-199303000-00005.
6. Pugh-Bernard AE, Cambier JC. B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(5):451–455. doi: 10.1097/O1.bor.0000240353.99808.5f.
7. Mohan C, Datta SK. Lupus: key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;77(3):209–220. doi: 10.1006/clin.1995.1146.
8. Prodeus AP, Goerg S, Shen L-M, et al. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity*. 1998;9(5):721–731. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80669-x.
9. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005;201(5):703–711. doi: 10.1084/jem.20042251.
10. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20 — induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48(12):673–683. doi: 10.1007/s002620050016.
11. Flieger D, Renoth S, Beier I, et al. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol*. 2000;204(1):55–63. doi: 10.1006/cimm.2000.1693.
12. 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):709–723.
13. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of Fc RIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):455–459. doi: 10.1002/art.10764.
14. Boye J, Eiter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14(6):520–535. doi: 10.1093/annonc/mdg175.
15. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, 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.
16. 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.
17. 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.
18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;2(11):1271–1277. doi: 10.1002/art.1780251101.

Т. В. Слепцова получала исследовательские гранты от компаний Centocor, UCSB, Novartis и гонорары за выступления от компаний Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb.

Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

19. rheumatology.org [Internet]. American College of Rheumatology. Clinical Support [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/indexes/sledai.asp>.
20. Gladman EM, 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.
21. Furtado J, Isenberg DA. Reprint of: B cell elimination in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;148(3):344–358. doi: 10.1016/j.clim.2013.04.001.
22. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(6):574–582. doi: 10.1177/0961203313483376.
23. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis — where do we stand? *Lupus*. 2013;22(4):381–389. doi: 10.1177/0961203312471574.
24. Saito K, Nawata M, Nakayamada S, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus*. 2003;12(10):798–800. doi: 10.1191/0961203303lu450xx.
25. Willems M, Haddad E, Niaudet 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.
26. MacDermott EJ, Lehman TJ. Prospective, open-label trial of rituximab in childhood systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(6):439–441. doi: 10.1007/s11926-006-0038-y.
27. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3168–3173. doi: 10.1002/art.21351.
28. Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus*. 2009;18(5):460–464. doi: 10.1177/0961203308098360.
29. Edelbauer M, Junggraithmayr T, Zimmerhackl LB. Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:811–813.
30. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):401–406. doi: 10.1136/adc.2007.126276.
31. 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.
32. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1542–1545. doi: 10.1093/rheumatology/kei080.
33. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transpl*. 2006;6(5p1):859–866. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
34. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Prac Nephrol*. 2006;2(4):221–230. doi: 10.1038/ncpneph0133.
35. Laxer RM. *Pharmacology and drug therapy*. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 76–141.
36. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2153–2164.