

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Калашникова Эльвира Маратовна

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ НА ОСНОВЕ
ДЕПЛЕЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Костик Михаил Михайлович

Санкт-Петербург-2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Системная красная волчанка: определение	11
1.2 Историческая справка	11
1.3 Эпидемиология системной красной волчанки	13
1.4 Этиология и патогенез системной красной волчанки	14
1.5 Клинические проявления	17
1.6 Диагностика системной красной волчанки	24
1.7 Лечение системной красной волчанки	37
1.8 Ритуксимаб	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов	47
2.2 Инструментальные методы	49
2.3 Лабораторные маркеры исследования	50
2.4 Этическая экспертиза	50
2.4 Методы статистической обработки данных	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
3.1 Анализ небиологической терапии у детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики	52
3.2 Оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой	59
3.3 Оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с волчаночным нефритом	74
3.4 Оценка эффективности терапии ритуксимабом при раннем и позднем его назначении	84
3.5 Сравнение эффективности терапии ритуксимабом со стандартной терапией	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое иммуновоспалительное заболевание с аутоиммунным и аутовоспалительным механизмами с широким спектром клинических проявлений и непрерывно рецидивирующим или ремиттирующим, иногда фульминантным течением [2,45,103]. При начале заболевания в детском возрасте (дебют ювенильной СКВ), отмечается более острое начало заболевания, выраженное повреждение органов и систем уже на момент установления диагноза, а также более высокая потребность в иммуномодулирующей терапии, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов по сравнению с СКВ у взрослых [120,129,137].

Ключевыми целями терапии системной красной волчанки у взрослых и детей являются обеспечение длительной выживаемости, достижение наименее возможной активности заболевания или же ремиссии, предотвращение повреждения органов и систем, минимизирование лекарственной токсичности, и как итог, улучшение качества жизни [9,45,48,103]. Лечение СКВ должно быть персонализированным для каждого пациента с учетом активности и тяжести заболевания, а также с учетом возможной сопутствующей патологии [46].

Начальная терапия СКВ включает в себя применение антималярийных препаратов: гидроксихлорохина или хлорохина при любой активности заболевания, которые могут использоваться как монотерапия при легкой степени активности заболевания с поражением кожи или суставов [3,80].

Глюкокортикостероидную терапию получают более 90% больных СКВ на каком-либо этапе лечения [80]. В детской ревматологии особенно важно учитывать возрастные особенности, возможные нарушения роста и развития при назначении глюкокортикостероидной терапии, что иногда является поводом для более раннего старта болезнь-модифицирующей и генно-инженерной терапии. Во многих современных рекомендациях и исследованиях сообщается о

возникновении нежелательных явлений, в том числе порой необратимых, при длительном применении системной глюкокортикостероидной терапии [40,47]. В настоящий момент до сих пор не имеется общепринятых мировых и отечественных рекомендаций по длительности и объемам использования системных глюкокортикостероидов у взрослых и детей с СКВ, за исключением ведения пациентов с поражением почек, в связи с чем в реальной клинической практике данные препараты чрезмерно и неоправданно используются [116,128]. В последних рекомендациях европейской лиги ревматологов EULAR 2023 сообщается, что необходим максимально короткий срок от момента старта терапии глюкокортикостероидами до достижения поддерживающей нетоксичной дозировки, оцениваемой как 5 мг/сут. [46].

В случаях средней и высокой активности заболевания либо же в случае неуспеха проводимой терапии при легком течении заболевания пациентам назначается цитостатическая терапия, которая включает в себя циклофосфамид, микофенолата мофетил, метотрексат, циклоспорин, азатиоприн [3,80]. Однако возникающие токсические эффекты от применения цитостатической терапии, в частности гонадотоксичность и миелотоксичность, могут превышать пользу от их использования, не позволяя таким образом достигать ремиссии [4,27,45].

Одним из актуальных вопросов в современной ревматологии у взрослых и детей является использование генно-инженерных биологических препаратов, как терапии «нового поколения», которая может позволить интенсивнее достигать ремиссии, уменьшать длительность приема глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, таким образом снижая их токсическое влияние [80]. В частности, рассматривается вопрос применения анти-В-клеточного препарата - ритуксимаба в случаях тяжелого течения заболевания в комбинации с цитостатическими препаратами, а также с целью уменьшения их применения [74,79,82].

Ритуксимаб - препарат, синтезированный для лечения В-клеточных лимфом, является моноклональным антителом против антигена CD20 на В-лимфоцитах, вызывает иммуноопосредованный лизис данных клеток и влияет на один из

ключевых механизмов в развитии СКВ [1,131,143]. До настоящего времени позиция ритуксимаба в терапии СКВ является неопределенной относительно его эффективности и безопасности применения. В предпоследних рекомендациях европейской лиги против ревматизма EULAR 2019 г. ритуксимаб рекомендован к применению только в случаях неуспеха стандартной терапии, в частности циклофосфамида или микофенолата мофетила, в качестве препарата off-label [45,125]. В последних рекомендациях EULAR 2023 позиция генно-инженерной биологической терапии пересмотрена: уравниены показания для назначения стандартных БМПП, белимумаба и анифролумаба [46]. Ритуксимаб рассматривается в качестве первой линии терапии наравне с циклофосфамидом при поражении системы крови [46].

В странах Европы, северной Америки (США, Мексика), а также в Австралии есть данные о применении ритуксимаба у детей, страдающих СКВ, off-label на протяжении 20 лет [74,112].

Разработка алгоритма персонализированной терапии у детей с СКВ на основе деплеции В-лимфоцитов является актуальной и практически значимой.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой, и разработать алгоритм персонализированной терапии у детей с СКВ на основе деплеции В-лимфоцитов.

Задачи исследования

1. Оценить текущую терапию в дебюте СКВ в условиях реальной клинической практики: объемы терапии системными глюкокортикостероидами и циклофосфамидом.

2. Оценить поражение органов и систем, лабораторные данные, активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI у детей с СКВ в дебюте заболевания и на фоне проводимой анти-В-клеточной терапии.
3. Оценить возможность долгосрочной программной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой.
4. Оценить поражение органов и систем, лабораторные данные, активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI в подгруппе детей с волчаночным нефритом в дебюте заболевания, на фоне деплеции В-лимфоцитов.
5. Сравнить эффективность раннего и позднего применения анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ.
6. Сравнить эффективность и оценить профиль безопасности терапии на основе деплеции В-лимфоцитов со стандартными схемами терапии.
7. Разработать алгоритм персонализированной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у детей, страдающих системной красной волчанкой.

Научная новизна исследования

В ходе диссертационного исследования впервые проведен анализ текущей терапии СКВ на основании данных реальной клинической практики, проанализирована обоснованность долгосрочной терапии системными глюкокортикостероидами, определена обоснованность старта и продолжения терапии циклосфосфамидом.

Впервые проведена оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартной терапией, показана возможность ее использования в качестве программной терапии.

Впервые показаны преимущества раннего назначения ритуксимаба (в течение первых 6 мес. от дебюта заболевания) по сравнению с поздним.

Впервые продемонстрирована возможность более быстрого контроля активности СКВ при меньшем объеме суммарной терапии глюкокортикостероидами при использовании биологической терапии.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонифицированной терапии СКВ с применением анти-В-клеточной терапии

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют пересмотреть подходы к терапии системной красной волчанки у детей, оптимизировать схемы терапии, научно обосновать применение генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов, в том числе раннего применения биологической терапии.

Применение генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов позволяет быстрее и эффективнее контролировать течение заболевания с применением меньших объемов глюкокортикостероидной терапии.

Программная терапия системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов позволяет снизить потребность в небиологических цитотоксических препаратах.

Разработаны персонализированные рекомендации по лечению пациентов с системной красной волчанкой с использованием схем анти-В-клеточной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение биологической анти-В-клеточной терапии позволяет быстрее достичь ремиссии СКВ по сравнению со стандартной терапией.
2. Раннее назначение анти-В-клеточной терапии позволяет быстрее снизить суточную дозу глюкокортикостероидов без ущерба эффективности терапии.
3. Применение биологической анти-В-клеточной терапии возможно у детей с СКВ с высокой степенью активности заболевания, имеющих вовлечение в патологический процесс жизненно-важных органов и систем, таких как центральная нервная система, почки, а также системы крови.

Апробация и внедрение результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на ежегодном Европейском конгрессе детских ревматологов (Paediatric Rheumatology Congress, Prague, Czech Republic, 2022), на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (European League Against Rheumatism Congress, Copenhagen, Denmark, 2022), на ежегодном Азиатском конгрессе ревматологов (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Hong Kong, China, 2022, устный доклад), на ежегодном Азиатско-Тихоокеанском конгрессе ревматологов (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Chiang Mai, Thailand, 2023), на ежегодном конгрессе африканской лиги ревматологов (African League of Associations for Rheumatology, Mombasa, Kenya, 2023, устный доклад), на III, IV и V Всероссийском конгрессе детских ревматологов с международным участием (Москва 2021, 2022, 2024 устные доклады).

Личный вклад автора в получении результатов

Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором лично, у части пациентов автор была лечащим врачом. Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе четыре статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Среди печатных работ 6 опубликовано на английском

языке, из них четверо тезисов и две статьи в журналах, индексируемых системой Scopus (Q1 и Q3).

Объем и структура диссертационной работы

Основной текст диссертации изложен на 151 странице машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Список цитируемой литературы включает 150 источников, из них 11 публикаций в отечественной литературе и 139 публикаций в иностранной литературе.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Системная красная волчанка: определение

Системная красная волчанка (СКВ) - одна из частых системных патологий соединительной ткани, имеющая как аутоиммунный, так и аутовоспалительный механизмы заболевания с широким спектром клинических проявлений и непрерывно рецидивно-ремиттирующим, иногда фульминантным течением [2,45,103,114]. При начале заболевания в детском возрасте (дебют ювенильной СКВ) отмечается более острое начало заболевания, выраженное повреждение органов и систем, в частности ЦНС и почек, уже на момент установления диагноза, а также более высокая потребность в иммуномодулирующей терапии, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов по сравнению с СКВ у взрослых [15,32,35,64,93]. Отдельно стоит отметить более высокую лекарственную нагрузку у пациентов с ювенильной СКВ (юСКВ), включая более высокие дозы глюкокортикостероидов и различные иммуносупрессивные препараты, что оказывает дополнительное влияние на исходы заболевания [35,63,124]. Диагностика и лечение пациентов с юСКВ могут быть затруднены в связи с выраженной гетерогенностью проявлений заболевания и ответов на терапию [35,138].

1.2 Историческая справка

Первые упоминания о красной волчанке, как о кожном заболевании, берут начало с 18-го века, в период начала более глубокого изучения дерматологических заболеваний. Thomas Bateman (1778-1821) дифференцировал различные типы «lupus», такие как *lupus vulgaris*, *lupus tumidus*, *lupus hypertrophicus*, *lupus exedens*, *centrifugal erythema* [111]. Само слово «lupus» имеет латинское происхождение, переводится как “волк” [31]. Использовалось еще в средние века для обозначения глубоких кожных поражений, похожих на следы от укуса волка. Первые упоминания этого термина относятся к 10-12 векам н.э. [111].

Описание заболевания, похожего на современную красную волчанку, было сделано ученым Laurent Theodore Biett (1781-1840) [111]. Он описал центробежную эритему, которая имела тенденцию к распространению на лице. Считается, что это могло быть упоминанием проявления дискоидной волчанки, однако оно опубликовано только в 1833 году учеником L.T.Biett - Louis Alphonse Cazenave (1795-1877). Согласно описанию данная центробежная эритема обычно встречалась у лиц молодого возраста на лице. Как правило, первичным элементом являлась папула, которая росла эксцентрично, занимая большую площадь на лице, имела обычно округлую форму, красноватый цвет и приподнятый край. Причина эритемы оставалась неизвестной, отмечено частое сочетание с дисменореей. Лечение противовоспалительными препаратами давало положительный эффект. В 1845 г. Fernard von Herba (1816-1880) отметил, что дерматозы, такие как конгестивная себорея, часто имеют форму бабочки, захватывая область на крыльях носа и на лице. В 1851 году L.A. Cazenave описал более агрессивную форму дискоидной волчанки, используя термин “erythematosus”. До настоящего времени данное двойное название “lupus erythematosus” используется в медицинских руководствах.

До второй половины 19 века красная волчанка считалась только дерматологическим заболеванием до того, как Moris Kohn Kaposi не разделил заболевание (lupus erythematosus) на два типа:

- дискоидная волчанка (discoid lupus - DLE)
- lupus erythematosus disseminatus et aggregatus - системное заболевание, в клинической картине которого имеется анорексия, подкожные узелки, артрит, лимфоаденопатия и поражение центральной нервной системы [75].

В начале 20 века в Великобритании William Osler впервые описал достаточно широкий спектр поражения органов и систем при СКВ: эндокардит, перикардит, нефрит, абдоминальный болевой синдром, кровоточивость слизистых и неврологические нарушения, назвав данное заболевание термином «erythema exudativum multiforme» [8,102,111]. Впоследствии установили, что его случаи включали и другие васкулиты. В 1904 году Josef Jadassohn описал случай СКВ с

четкими системными проявлениями [71]. Однако, несмотря на все описанные случаи, не была проведена четкая граница между дискоидной и системной красной волчанкой.

Дальнейшие исследования в начале 20 века описывали различные случаи поражения различных органов и систем в структуре СКВ. Только в 1941 г. австрийский врач Paul Klemperer при описании серии случаев предположил, что в структуре заболевания имеет место поражение «целой ткани организма», а не отдельных органов и систем, им была сформулирована концепция «коллагеновых болезней» [22]. Позже в 1953 г. William Enrich предложил термин для данной группы – «заболевания соединительной ткани», так как в патологический процесс вовлекалась вся мезенхимальная ткань, а не только коллаген. Описание фибриноидного некроза, являющимся морфологической основой заболеваний соединительной ткани, было выполнено в 1932 г. E. Jager, в 1933 г. Robert Rossle и Fritz Klinge. Далее в 20 веке были изучены серологические проявления заболевания. Шагом к этому стали ложноположительные результаты анализов крови на сифилис у больных СКВ. Впоследствии данные серологические маркеры облегчили диагностику заболевания, позволяя установить диагноз СКВ на более ранних этапах [111]. В первой половине 20 века ревматологи были уверены, что средняя выживаемость пациентов с СКВ составляет 2 года [111]. Первые упоминания о ювенильной системной красной волчанке датируются 1970-ми годами, хотя неонатальная волчанка была описана в первой половине 20 века [111].

1.3 Эпидемиология системной красной волчанки

В настоящее время системная красная волчанка с ювенильным дебютом – наиболее часто встречающееся системное заболевание соединительной ткани у детей до 18 лет [2,26]. Молодые пациенты с юСКВ составляют около 20% от всех случаев заболевания [35,140].

Распространенность СКВ у детей и подростков варьируется в зависимости от этнической принадлежности и возраста [109,140]. По данным зарубежных современных источников заболеваемость юСКВ составляет 0,3-0,9/100 000 детей в год [73,109,147]. Распространенность СКВ у детей в возрасте от 1 года до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в возрасте 10–19 лет – от 4,4 до 31,1 случая на 100 тыс. детского населения [51,73]. Пик заболевания приходится на возраст 10-13 лет [2,109]. Пациенты с очень ранним дебютом заболевания (до 5 лет), как правило, имеют атипичную картину заболевания (например, отсутствие аутоантител), более тяжелое течение и плохой прогноз [37,43,50].

Ювенильная СКВ имеет более высокую активность заболевания и более агрессивное поражение органов и систем, в частности почек, ЦНС и системы кроветворения [64,93]. Среди всех пациентов с юСКВ у 50-70% имеется поражение почек, у 90% из которых поражение почек происходит в течение двух лет от момента постановки диагноза [80,109]. Риск развития волчаночного нефрита выше среди лиц латиноамериканского, африканского и азиатского происхождения [28,109]. Пятилетняя выживаемость пациентов с волчаночным нефритом за последние десятилетия стала выше и в настоящее время составляет от 77 до 93%, но она превышает смертность здоровых детей в 19 раз [28,109]. Уровень смертности в первые 5 лет заместительной почечной терапии составляет около 22% и, главным образом, обусловлен сердечно-легочными осложнениями [28,109].

1.4 Этиология и патогенез системной красной волчанки

Этиология системной красной волчанки до сих пор недостаточно известна и до настоящего момента заболевание считается мультифакториальным [2]. В основе патогенеза СКВ лежит взаимодействие между факторами окружающей среды (такими как инсоляция, инфекционные заболевания, токсины) и геномом человека, что приводит к измененной экспрессии генов [16,49,98]. В результате

такого взаимодействия у генетически предрасположенных лиц происходит срыв иммунной толерантности и возникает аберрантная активация иммунитета [16,76].

За последнее десятилетие полногеномное ассоциативное исследование (genom-wide association study) позволило выявить более 90 локусов риска развития СКВ [16,42]. Большинство вариантов расположены внутри или же рядом с генами, которые кодируют белки, участвующие в синтезе иммунных комплексов, передаче сигналов между лимфоцитами и генами интерферонового пути [16,19,105].

В патогенезе красной волчанки значительная роль отводится Т-клеткам [16,126]. Они активируют воспаление за счет секреции провоспалительных цитокинов, стимулируют В-лимфоциты и поддерживают активности заболевания с помощью аутореактивных Т-клеток памяти [16]. Т-фолликулярные хелперы синтезируют интерлейкин-21, который индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов в В-клетки памяти и плазмocyты, которые вырабатывают антитела [104]. Т-регуляторные клетки, представляют собой уникальную популяцию Т-клеток, которые подавляют иммунный ответ и поддерживают ауто толерантность. Развитие данной группы Т-лимфоцитов зависит от уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2). При СКВ происходит дисбаланс интерлейкинов, характеризующийся снижением ИЛ-2, в ходе чего происходит нарушение развития и функции Т-регуляторных клеток [99,132]. Недостаток ИЛ-2 не позволяет ограничивать экспрессию интерлейкина-17, который является провоспалительным и его высокий уровень приводит к повреждению тканей [16,90].

В-клетки участвуют в патогенезе СКВ посредством выработки аутоантител к аутоантигенам. Пути, через которые происходит аберрантная активация В-клеток, включают Toll-подобный рецепторный путь (TLR), путь, связанный с фактором активации В-лимфоцитов (beta cell-activating factor - BAFF) [16,76]. Молекула BAFF стимулирует продукцию интерферона-альфа (IFN- α) и интерлейкина-10, что способствует образованию плазмобластов и увеличивает выживаемость клонов В-клеток, в том числе аутореактивных [104,145]. Пациенты с СКВ, у которых высокий уровень молекулы BAFF имеют более высокие уровни

антител к ДНК, антител к гистонам и кардиолипинам клеточных мембран [16,132]. Агрегаты В-клеток определяются в биоптатах почек пациентов с волчаночным нефритом [115]. Таким образом, потеря толерантности В-клеток к аутоантигенам рассматривается как один из ключевых моментов в патогенезе СКВ [70,115].

Не менее важная часть патогенеза заболевания связана с выработкой антител к двуспиральной ДНК, которые при взаимодействии с антигенами образуют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), откладывающиеся в субэндотелиальном слое сосудов различных органов, приводя к воспалению [86].

Взаимодействие Т- и В-клеток в патогенезе системной красной волчанки представлено ниже на рисунке 1.

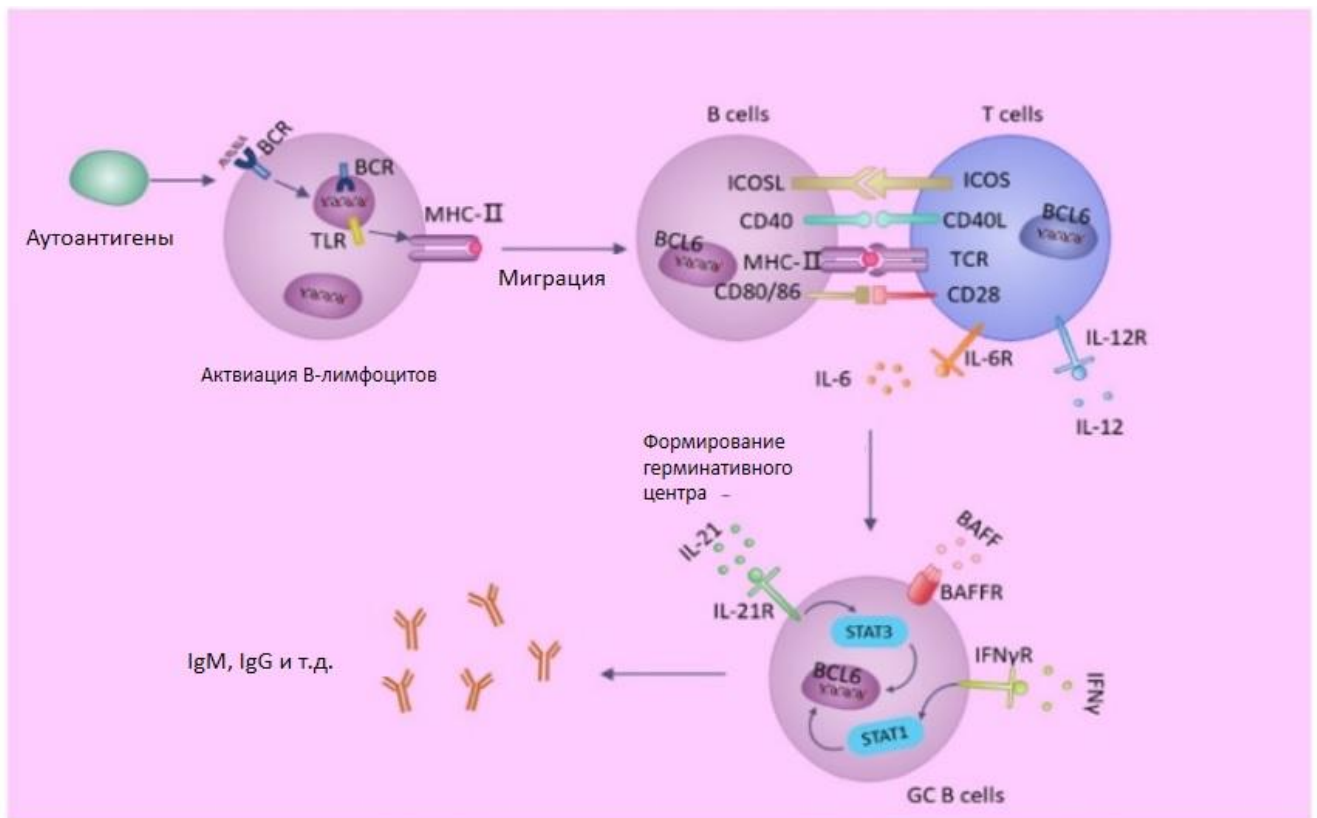


Рисунок 1 - Патогенез системной красной волчанки (адаптировано из источника Pan L., Mei- Ping Lu, Jing- Hua Wang, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. World Journal of Pediatrics (2020) [104].

Сокращения: BCR - рецептор В-клеток, TLR - toll-like рецептор, МСН II - главный комплекс гистосовместимости II типа, BCL - В-клеточная лимфома, ICOS - индуцируемый ко-стимулятор, ICOSL - лиганд индуцируемого ко-стимулятора, TCR - рецептор Т-клеток, IL - интерлейкин, Ig - иммуноглобулин,

BAFF - активирующий фактор В-клеток, IFN γ - интерферон γ , IFN γ R - рецептор интерферона γ , GC - герминативный центр.

1.5 Клинические проявления

Клинические проявления СКВ характеризуются выраженным полиморфизмом и гетерогенностью. Если раньше считалось, что СКВ обязательно протекает с поражением кожи, то в настоящий момент известно, что поражение кожи далеко не всегда может сопровождать течение СКВ [30]. Примерно у 20% детей возможен моноорганный вариант дебюта заболевания [2].

Возможными проявлениями СКВ могут быть следующие.

- Общие симптомы: лихорадка без очага инфекции, слабость, недомогание, потеря веса, утомляемость, снижение аппетита, раздражительность, сонливость, эмоциональные нарушения [2,84]. Данные симптомы могут напоминать симптомы инфекционных заболеваний, эндокринной патологии, других аутоиммунных заболеваний, хронического болевого синдрома [54,84].
- Поражение кожи встречается у 80-95% детей и, как правило, представляет собой симметричные эритематозные высыпания на скуловой области и переносице [2,16,83,84,148]. Встречаются и другие поражения кожи, такие как капиллярит, дискоидные очаги, фотосенсибилизация, геморрагические высыпания, синдром Рейно, алопеция и неспецифические высыпания, представленные различными элементами от пятнисто-папулезных до буллезных [2,16,84].
- Поражение слизистых оболочек отмечается у 30% детей. Возможно развитие волчаночной энантемы, афтозного стоматита, хейлита [2,16].
- Поражение опорно-двигательного аппарата: у более 90% заболевших наблюдаются артралгии крупных и мелких суставов конечностей и артрит, который может носить острый, подострый и хронический характер, с вовлечением нескольких суставов одновременно [84,100,113]. Артрит, как правило, имеет неэрозивный характер [24]. Чаще всего поражаются мелкие суставы кистей, коленные и голеностопные суставы. Данное поражение носит

название - артропатия Жаку, по имени автора, впервые описавшего это состояние [16]. Иногда артралгии могут быть первым клиническим проявлением СКВ [34,84].

- Редким проявлением СКВ является асептический некроз головки бедренной кости [84]. Чаще всего данное проявление является осложнением терапии системными глюкокортикостероидами.

- Нечастым проявлением является поражение мышц в виде миалгий и миозита. Как правило, оно возникает в острый период заболевания, может сопровождаться умеренным повышением ферментов мышечного распада [84].

- Поражение серозных оболочек: плевры, перикарда или брюшины в виде их асептического воспаления встречается примерно у 30-50% заболевших [2,84].

- Вовлечение дыхательной системы у детей встречается редко по сравнению со взрослыми пациентами, в когорте которых у каждого четвертого пациента имеется поражение легких. Легочная симптоматика может превалировать у больных старше 50 лет, чаще встречается у мужчин. У детей может проявляться в виде острого пневмонита при высокой активности заболевания, а также в виде хронического интерстициального воспаления легких [16]. Описаны случаи альвеолярных геморрагий, но данное проявление редко встречается у детей так же, как тромбоз или инфаркт легких [89].

- Поражение сердца более характерно для взрослой группы пациентов и является одной из основных причин смертности при СКВ [87]. Нарушения, выявляемые на ЭхоКГ более чем у половины пациентов, протекают бессимптомно [87]. Данные о частоте распространенности поражения сердца в структуре СКВ в детской популяции сильно разнятся и составляют от 12% до 50% и более [87]. Коронарит у детей возникает редко, диагностируется преимущественно инструментально. Поражение сердца может проявляться в виде повреждения любой из его оболочек: перикарда, миокарда и эндокарда. Проявления миокардита проявляются в виде расширения границ сердца, уменьшения звучности тонов, нарушения сократимости, поражения проводящей системы - нарушения ритма сердца. Чаще подтверждается инструментально в связи с неспецифическими жалобами. Острый

инфаркт миокарда является крайне редким проявлением у детей с СКВ, однако в литературе имеются сообщения о его развитии на фоне неизменных коронарных артерий. Факторами риска инфаркта миокарда считаются персистирующее хроническое воспаление, длительный прием глюкокортикостероидов, АФС в структуре СКВ [133]. Поражение эндокарда, специфичное для СКВ - атипичный бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса, в последние годы является редкой патологией [84]. Проявляется инструментальными находками в виде вегетаций в местах микроизъязвлений эндокарда, могут располагаться на створках, приводить к разрыву хорд [2].

- Волчаночный нефрит встречается примерно у 70-75% детей, является одним из тяжелых проявлений СКВ [2]. Как правило, развивается в течение первых двух лет с начала заболевания [80,109]. Структура, которая поражается при волчаночном нефрите - это клубочек [28,109]. Повреждения клубочков могут быть очаговыми или диффузными [28,109]. Проявления и клиническое развитие волчаночного нефрита у педиатрических пациентов значительно различаются: от доброкачественных, медленно прогрессирующих случаев до быстро прогрессирующего заболевания [25,80,109,135]. Протеинурия отмечается у всех больных, доходя до степени нефротического синдрома у половины пациентов [16,109]. Клинические проявления, признаки и симптомы волчаночного нефрита не всегда отражают тяжесть заболевания [109]. Клинические данные не позволяют точно предсказать развитие или прогноз пациентов с заболеванием. Биопсия почки является важным диагностическим инструментом при оценке поражения почки [28]. На основе морфологических данных построена классификация волчаночного нефрита и осуществляется подбор терапии [28,80,122].

Классификация волчаночного нефрита представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация волчаночного нефрита [139].

Класс	Описание
-------	----------

Класс I	<p>Минимальный мезангиальный волчаночный нефрит</p> <p>Нормальные гломерулы при светооптической микроскопии, но мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлюоресценции.</p>
Класс II	<p>Мезангиально-пролиферативный волчаночный нефрит</p> <p>Мезангиальная гиперклеточность различной степени или расширение мезангиального матрикса при светооптической микроскопии, с мезангиальными иммунными депозитами.</p> <p>Незначительно изолированные субэпителиальные или субэндотелиальные депозиты, видимые при иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии.</p>
Класс III	<p>Фокальный волчаночный нефрит</p> <p>Активный или неактивный фокальный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий менее 50% клубочков, с фокальными субэндотелиальными депозитами, с или без мезангиальной альтерации.</p> <p>(А): активные изменения - фокально пролиферативный волчаночный нефрит.</p> <p>(А/С): Острые и хронические изменения - фокально пролиферативный и склерозированный волчаночный нефрит.</p> <p>(С): Хронические неактивные изменения с гломерулярным склерозом - фокально склерозированный волчаночный нефрит.</p>
Класс IV	<p>Диффузный волчаночный нефрит</p> <p>Активный или неактивный диффузный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий более 50% и более клубочков, с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами, с или без мезангиальной альтерации. Этот класс прогрессирует в диффузный сегментарный (IV-S0) волчаночный нефрит, когда 50% и более</p>

	<p>пораженных клубочков имеют сегментарные изменения, или в диффузный глобальный (IV-G) волчаночный нефрит, когда 50% и более пораженных клубочков имеют глобальные изменения. Сегментарный волчаночный нефрит определяется как гломерулярное поражение с вовлечением менее половины клубочков. Этот класс включает случаи с диффузными депозитами, но с незначительной пролиферацией или без пролиферации.</p> <p>IV-S (A): Активные изменения - диффузный сегментарно пролиферативный волчаночный нефрит.</p> <p>IV-G (A): Активные изменения - диффузный глобально пролиферативный волчаночный нефрит.</p> <p>IV-S (A/C): Активные и хронические изменения - диффузный сегментарно пролиферативный и склерозированный волчаночный нефрит.</p> <p>IV-S (C): Хронические неактивные изменения со склерозом - диффузный с сегментарным склерозом волчаночный нефрит.</p> <p>IV-G (C): Хронические неактивные изменения со склерозом - диффузный глобально склерозированный волчаночный нефрит</p>
Класс V	<p>Мембранозный волчаночный нефрит</p> <p>Глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные депозиты, выявляемые при светоптической, иммунофлюоресцентной, электронной микроскопии, с или без мезангиального поражения.</p> <p>Волчаночный нефрит в комбинации с изменениями класса III или класса IV.</p> <p>Волчаночный нефрит с тотальным склерозом.</p>
Класс VI	<p>Тотально склерозированный волчаночный нефрит</p> <p>Более 90% гломерул с глобальным склерозом.</p>

- Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) весьма многообразно в проявлениях, встречается примерно у трети пациентов [2]. Иногда поражение ЖКТ является первым и единственным симптомом заболевания, что удлиняет срок постановки правильного диагноза [14]. Принципиально возможно поражение любого отдела ЖКТ [14]. Проявления поражения ЖКТ, как правило, неспецифичны и представлены снижением аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе, нарушением характера стула [14,127]. Абдоминальный болевой синдром обусловлен возможным развитием мезентериального васкулита, гастроэнтерита, гепатобилиарной болезнью, панкреатитом или аппендицитом [14,144]. До половины пациентов имеют поражение печени, которое проявляется гепатомегалией, гепатитом, а при развитии антифосфолипидного синдрома (АФС) возможны инфаркты печени, тромбоз печеночных вен с развитием синдрома Бадда-Киари [12,117]. Поражение поджелудочной железы - панкреатит возможен как в структуре заболевания, так и в результате терапии глюкокортикостероидами.

- Поражение нервной системы отличается высокой степенью полиморфизма и встречается у 30-50% детей с СКВ [62,66]. В связи с большим разнообразием поражения нервной системы долгое время они не были классифицированы. Только в конце 20-го века ACR предложила классификацию поражения нервной системы, выделив две большие группы: поражение центральной и периферической нервной системы. [10,68,130]. По характеру поражения выделяют диффузный и очаговый типы [10,68]. Классификация представлена ниже.

К поражениям ЦНС относятся:

1. Асептический менингит,
2. Сосудистые поражения (цереброваскулит):
 - а) паралич, ишемия,
 - б) тромбоз венозного синуса,
3. Когнитивные расстройства:
 - а) делириум,
 - б) деменция,

4. Демиелинизирующий синдром,
5. Головные боли,
6. Двигательные расстройства,
7. Психоз,
8. Тревожные состояния,
9. Судороги,
10. Поперечный миелит.

К поражениям периферической нервной системы относятся:

1. Миастения (*myasthenia gravis*),
2. Периферическая нейропатия, нейросенсорная потеря слуха, мононевриты,
3. Поражение черепно-мозговых нервов.

Поражение ЦНС встречается чаще по сравнению с поражением периферической [61].

В связи с различными клиническими проявлениями выраженность симптомов может варьировать от единственного проявления нейролюпуса в виде мигреноподобной головной боли до грубых психических нарушений, развития судорожного синдрома [10].

- Поражение глаз встречается достаточно редко [119,123]. Механизм поражения связан, как правило, с отложением иммунных комплексов в базальной мембране эндотелиальных клеток мелких кровеносных сосудов [119]. Поражение глаз может затрагивать любой отдел с преобладанием поражения сосудов сетчатки [41,119].

- При развитии антифосфолипидного синдрома могут развиваться артериальные и венозные тромбозы, у детей преобладает тромбоз мелких сосудов [53,68]. Клиническая картина весьма вариабельна и неспецифична, так как возможно поражение различных сосудов разных органов и тканей [110]. При развитии тромбоза в сосудах головного мозга возможно развитие ишемического инсульта, одно- или двухсторонней хореи, краниальной нейропатии с поражением любой из пар черепно-мозговых нервов, а при поражении спинного мозга возможно

развитие поперечного миелита [20,142]. Для АФС характерен рецидивирующий характер, а также возможен тромбоз сосудов любого калибра и любой локализации [110]. Акушерская патология является одним из значимых проявлений АФС, входит в критерии установления данного диагноза и включает в себя: 1) невынашивание беременности (более 3 спонтанных абортов сроком до 10 недель при исключении иных причин); 2) один или более случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода при сроке беременности более 10 недель; 3) один или более случай преждевременных родов сроком менее 34 недель по причине эклампсии, преэклампсии либо выраженной плацентарной недостаточности [94,110].

1.6 Диагностика системной красной волчанки

Диагноз СКВ устанавливается на основании наличия клинических и лабораторных данных. Существует несколько видов классификационных критериев: ACR 1977, SLICC 2012, EULAR 2019.

Согласно критериям американской коллегии ревматологов 1977г. (ACR 1977) для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев [67]. При наличии у больного 4-х или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считается достоверным, при наличии 3-х признаков – вероятным. Критерии представлены в таблице 2. Критерии SLICC 2012 года представлены в таблице 3 [108].

Для установления диагноза СКВ необходимо наличие 4 критериев, из которых как минимум 1 критерий должен быть клинический и 1 иммунологический. Нельзя устанавливать диагноз СКВ на основании только лабораторных тестов при отсутствии клинических диагностических критериев.

Критерии европейской лиги ассоциации ревматологов EULAR 2023 г. являются самыми последними в мировых рекомендациях, но в настоящий момент не утверждены в российских клинических рекомендациях [46]. Их можно использовать как подтверждающие критерии, но только по ним диагноз не может быть установлен. Критерий включения: антинуклеарные антитела (АНА) $\geq 1:80$

(необходимо выявление АНА на HEp-2 клетках в титре $\geq 1:80$ или эквивалентный положительный тест когда-либо). Установление диагноза СКВ требует наличия хотя бы одного клинического критерия и ≥ 10 баллов (при условии соблюдения критерия включения). Критерии представлены в таблице 4.

Таблица 2 - Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ (1997 г.).

1. Сыпь на скулах	Фиксированная эритема с тенденцией к распространению на носогубную зону
2. Дискоидная сыпь	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы
3. Фотосенсибилизация	Кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
4. Язвы в ротовой полости	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом
6. Серозит	<ul style="list-style-type: none"> • плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот) • перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии)
7. Поражение почек	<ul style="list-style-type: none"> • персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сут, и/или • цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная)
8. Поражение центральной нервной системы	<ul style="list-style-type: none"> • судороги • психоз (в отсутствии приема лекарственных средств или метаболических нарушений)

9. Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, • лейкопения $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная 2 и более раз), • тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии приема лекарственных препаратов)
10. Иммунологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • антитела к ДНК, • анти-Sm, • антикардиолипидные антитела • положительный тест на волчаночный антикоагулянт, • стойкая ложноположительная реакция Вассермана (не менее 6 мес) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса
11. Повышение титров антинуклеарного фактора	Повышение титра АНФ в тесте иммунофлюоресценции или в другом сходном тесте, не связанном с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку

Таблица 3 - Классификационные критерии СКВ SLICC 2012г.

Клинические критерии::			
1.	Острое, активное поражение кожи:		
	1.1	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)	
	1.2	Буллезные высыпания	
	1.3	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ	
	1.4	Макулопапулезная сыпь	
	1.5	Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет	
	1.6	Подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)	
2	Хроническая кожная волчанка:		
	2.1	Классическая дискоидная сыпь	
		2.1.1	локализованная (выше шеи)
		2.1.2	генерализованная (выше и ниже шеи)

	2.2	Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи	
	2.3	Панникулит	
	2.4	Поражение слизистых	
	2.5	Отечные эритематозные бляшки на туловище	
	2.6	Капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)	
	2.7	Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap	
3	Язвы слизистых (в отсутствие следующих причин, таких как: васкулит, болезнь Бехчета , инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит, и употребление кислых пищевых продуктов):		
	3.1	Ротовой полости	
		3.1.1	неба
		3.1.2	щек
		3.1.3	языка
	3.2	Носовой полости	

4	Нерубцовая алопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (в отсутствие следующих причин, таких как: очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная):		
5	Артрит:		
	5.1	Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом	
	5.2	Болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут	
6	Серозит:		
	6.1	Типичный плеврит в течении более чем 1 дня	
		6.1.1	или плевральный выпот
		6.1.2	Или шум трения плевры
	6.2	Типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течении более чем 1 дня	
		6.2.1	или перикардальный выпот
		6.2.2	или шум трения перикарда

	6.2.3	или электрокардиографические признаки перикардита (В отсутствии следующих причин, таких как: инфекция, уремия, и перикардит Дресслера)
7	Поражение почек:	
	7.1	Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протенурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа
	7.2	Или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
8	Нейропсихические поражения:	
	8.1	Эпилептический приступ
	8.2	Психоз
	8.3	Моно/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит)
	8.4	Миелит
	8.5	Патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как: первичный васкулит, инфекции и сахарного диабета)
	8.6	Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических /метаболических, уремии, лекарственных)
9	Гемолитическая анемия	

	Лейкопения или лимфопения	
	10.1	Лейкопения ($<4,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) (в отсутствие других причин, таких как: синдром Фелти, лекарственные и портальной гипертензии)
	10.2	Или лимфопения ($<1,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) (в отсутствие других причин, таких как: глюкокортикостероиды, лекарства, и инфекция)
11	Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) (в отсутствие других причин, таких как: лекарства, портальная гипертензия, и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)	
Иммунологические критерии:		
1	Титр АНА выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2	Антитела к ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2 -х кратного увеличения методом ELISA)	
3	Anti-Sm - наличие антител к ядерному антигену Sm	
4	Положительные антифосфолипидные антитела, определенные любым из следующих способов:	
	4.1	Положительный волчаночный антикоагулянт
	4.2	Ложно положительная реакция Вассермана
	4.3	Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG, или IgM)

	4.4	Положительный результат теста на анти-β2-гликопротеин I (IgA, IgG, или IgM)
5	Низкий комплемент	
	5.1	Низкий C3
	5.2	Низкий C4
	5.3	Низкий CH50
6	Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

Таблица 4 - Классификационные критерии СКВ EULAR 2019г. [45]

Клинические критерии	Баллы
Конституциональные критерии:	
- лихорадка ($> 38,3^{\circ} \text{C}$)	2
Гематологические критерии:	
- лейкопения ($< 4000/\text{мкл}$)	3
- тромбоцитопения ($< 100\,000/\text{мкл}$)	4
- аутоиммунный гемолиз Должно присутствовать подтверждение аутоиммунного гемолиза (наличие ретикулоцитоза, низкий гаптоглобин, повышенный непрямой билирубин, повышенная уровень ЛДГ) и положительная прямая проба Кумбса.	4
Психоневрологические критерии:	
- делирий <i>Характерные признаки:</i> 1) изменение сознания или уровня возбудимости со снижением способности фокусироваться, 2) развитие симптомов от нескольких часов до 2-х дней, 3) изменение выраженности симптомов в течении дня, 4а) острое/подострое изменение когнитивных функций (например, потеря памяти или дезориентация) либо 4б) изменение поведения, настроения или аффекта (например, беспокойство, реверсия цикла сна/бодрствования)	2
- психоз <i>Характерные признаки:</i>	3

1) иллюзии и/или галлюцинации 2) отсутствие бреда	
- судороги (генерализованные или парциальные)	5
Поражение кожи и слизистых:	
- безрубцовая алопеция	2
- язвы полости рта	2
- подострая кожная красная волчанка или дискоидная красная волчанка	4
- острая кожная форма СКВ	6
Поражение серозных оболочек:	
- плевральный выпот или перикардальный выпот (по данным рентгенографии, КТ или МРТ)	5
- острый перикардит <i>Необходимо наличие двух или более признаков:</i> 1) перикардальная боль в грудной клетке (обычно острая, усиливающаяся при вдохе, уменьшающаяся при наклоне вперед), 2) шум трения перикарда, 3) ЭКГ с новой распространенной элевацией ST или депрессией сегмента PR, 4) новый или усугубившийся перикардальный выпот по данным УЗИ, рентгена, КТ, МРТ	6
Мышечно-скелетные проявления:	

<p>- поражение суставов</p> <p>1) синовит, затрагивающий ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или</p> <p>2) болезненность двух или более суставов и по крайней мере 30 минут утренней скованности</p>	6
Почечные нарушения:	
- протеинурия ($> 0,5$ г/24 часа)	4
- волчаночный нефрит по данным биопсии почки (класс II или V по ISN/RPS 2003)	8
- волчаночный нефрит по данным биопсии почки (класс III или IV по ISN/RPS 2003)	10
Иммунологические критерии	Баллы
Антифосфолипидные антитела:	
<p>- антитела к кардиолипину (IgA, IgG или IgM) в среднем или высоком титре</p> <p>- или антитела к $\beta 2$-гликопротеину I (IgA, IgG или IgM)</p> <p>- или волчаночный антикоагулянт</p>	2
Белки системы комплемента:	
- низкий уровень C3 или низкий уровень C4	3
- низкий уровень C3 и низкий уровень C4	4
СКВ-специфичные антитела:	
<p>- АТ к Sm антигену</p> <p>- Антитела к двуспиральной ДНК</p>	6

1.7 Лечение системной красной волчанки

Ключевыми целями терапии системной красной волчанки у взрослых и детей являются обеспечение длительной выживаемости, достижение наименее возможной активности заболевания или же ремиссии, предотвращение повреждения органов и систем, минимизирование лекарственной токсичности, и как итог, улучшение качества жизни [9,45,48,103]. Лечение СКВ должно быть индивидуальным для каждого пациента с учетом активности и тяжести заболевания, а также с учетом возможной сопутствующей патологии [46]. Пациенты нуждаются в постоянном динамическом контроле и наблюдении у ревматолога для оптимального подбора и коррекции фармакологической и нефармакологической терапии для достижения цели лечения; а при наличии коморбидных состояний к таким пациентам необходим мультидисциплинарный подход.

Стартовой и обязательной линией терапии при любой тяжести течения СКВ является применение антималярийного препарата - гидроксихлорохина [46]. При легком течении заболевания он может использоваться в качестве монотерапии [3,29,46,60].

Согласно последним рекомендациям EULAR 2023 терапию глюкокортикостероидами рекомендовано применять только для облегчения течения заболевания, в частности с применением ГКС в качестве пульс-терапии при среднем и тяжелом течении заболевания [46]. Несмотря на данные рекомендации, согласно литературным данным более 90% всех больных СКВ получают глюкокортикостероидную терапию на каком-либо этапе лечения [80]. Длительное применение глюкокортикостероидов сопровождается возникновением нежелательных явлений, порой необратимых, что требует уменьшения их объемов и длительности использования [13]. Особенное внимание уделяется использованию глюкокортикостероидов в детском возрасте, когда необходимо обязательно учитывать возрастные особенности, возможное влияние терапии глюкокортикостероидами на рост и развитие ребенка. До настоящего момента не

имеется общепринятых мировых и отечественных рекомендаций по длительности и объемам использования системных глюкокортикостероидов у взрослых и детей с СКВ, за исключением ведения пациентов с поражением почек, в связи с чем в реальной клинической практике данные препараты чрезмерно и неоправданно используются [116,128]. Согласно последним рекомендациям EULAR 2023 использование ГКС целесообразно в качестве индукционной терапии только на протяжении 3 месяцев, и далее необходимо их максимально быстрое снижение до поддерживающей дозы, которая определяется как 5 мг/сут. [46].

В качестве базисных препаратов первой линии при СКВ в современных отечественных клинических рекомендациях, а также в рекомендациях EULAR 2023 в случаях средней и высокой активности заболевания, либо же в случае неуспеха проводимой терапии при легком течении заболевания рассматриваются противоревматические препараты (микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид, азатиоприн).

Одним из самых частых и грозных проявлений течения системной красной волчанки является волчаночный нефрит. Согласно литературным данным поражение почек в структуре СКВ является фактором неблагоприятного течения заболевания [96,106]. В настоящее время имеются современные рекомендации по ведению волчаночного нефрита (EULAR/ERA-EDTA; KDIGO), в том числе у детей [29]. Однако, несмотря на это, 10-20% пациентов в течение 5 лет прогрессируют до терминальной почечной недостаточности [58,146].

Тактика лечения волчаночного нефрита схожа с основными принципами лечения СКВ и включает в себя 2 фазы: индукционную и поддерживающую [74]. В индукционной фазе рекомендовано использование цитостатических препаратов, таких как циклофосфамид или микофенолата мофетил в комбинации с пероральными глюкокортикостероидами [17,74]. Согласно литературным данным показано, что применение микофенолата мофетила эквивалентно по эффективности терапии циклофосфамидом [38,56,74,136]. В качестве поддерживающей терапии рекомендовано использование азатиоприна в комбинации с глюкокортикоидами в низких дозах [17].

Возникающие токсические эффекты от применения цитостатической терапии, в частности гонадотоксичность и миелотоксичность, могут превышать пользу от их использования, не позволяя таким образом достигать ремиссии [4,27,45,120,128].

Генно-инженерные биологические препараты - это лекарственные препараты, синтезированные с помощью методов генной инженерии, на основе белковых молекул, которые воздействуют на определенные цитокины, участвующие в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний [4]. Появление данных препаратов в ревматологии произвело революцию в лечении многих заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, болезнь Бехтерева, а также васкулитов [4,120]. Однако не все препараты, используемые в клинической практике, имеют зарегистрированные показания к применению у взрослых и детей ввиду отсутствия достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований, в частности при СКВ; в условиях клинической практики основным показанием к их назначению является неуспешность цитостатической терапии [4]. В последних рекомендациях EULAR 2023 по ведению больных с СКВ позиция генно-инженерной биологической терапии пересмотрена: уравнены показания для назначения стандартных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, белимумаба и анифролумаба [46].

В терапии ювенильной системной красной волчанки используются белимумаб и ритуксимаб. Белимумаб является антителом к стимулятору В-лимфоцитов (BLyS). Данный препарат разрешен к применению с возраста 5 лет, рассматривается для применения при средней активности заболевания, но не позволяет достичь ремиссии при агрессивном течении заболевания с высокой активностью [23,45]. Он может использоваться в качестве поддерживающей терапии агрессивных форм СКВ, особенно в случаях развития кортикостероидной токсичности с целью минимизации использования глюкокортикостероидов [45].

Ритуксимаб до настоящего момента не имеет официального разрешения для его использования при ювенильной СКВ, вопрос о его эффективности и

безопасности остается открытым [4,36]. Многочисленные исследования данного препарата в лечении артрита позволили его официально включить в международные и отечественные алгоритмы терапии ювенильного идиопатического артрита [4]. Однако согласно стандартным схемам терапии СКВ показанием к назначению ритуксимаба является агрессивное течение заболевания с поражением почек, ЦНС или же системы крови, резистентное к проводимой цитостатической терапии, используемой в адекватных терапевтических дозах [36,48,116]. Позиция ритусимаба была пересмотрена в последних рекомендациях EULAR 2023 г., где анти-В-клеточная терапия рассматривается в качестве первой линии терапии наравне с циклофосфамидом при поражении системы крови [46].

Несмотря на появление новых препаратов в лечении СКВ, таких как цитостатические и генно-инженерные препараты, использование системных глюкокортикостероидов продолжает быть весьма востребованным при лечении данного заболевания [7,40,78]. С момента появления ГКС прошло уже около 70 лет. Их использование в случаях агрессивного и жизнеугрожающего течения системной красной волчанки является оправданным и доказано во многих проведенных исследованиях [33,40]. Однако в последние годы пересматриваются подходы к использованию глюкокортикостероидов при СКВ, а именно к их длительному использованию в связи с риском развития нежелательных явлений, в частности необратимых повреждений [33,88]. В недавних исследованиях предлагается оценивать токсичность ГКС с помощью индекса токсичности глюкокортикостероидов (ИТГ), который позволил бы количественно оценить нежелательные явления, возникающие в результате терапии ГКС [5,7,92]. В настоящее время в реальной клинической практике данный индекс не используется; отчасти из-за отсутствия интерпретационной шкалы данного индекса.

1.8 Ритуксимаб

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело (monoclonal antibody – mAB) к антигену CD-20, разработанное для терапии злокачественных

заболеваний, затрагивающих В-лимфоциты [31]. Он представляет собой искусственно созданный белок класса IgG1, состоящий из антигенсвязывающего вариабельного фрагмента (Fab), полученного от мышинового антитела, и постоянного фрагмента (Fc), полученного от человеческого антитела [31]. «Мышиный» компонент отвечает за распознавание CD-20 на поверхности зрелых В-лимфоцитов, в том числе малигнизированных; «человеческий» компонент взаимодействует с иммунной системой [31]. Механизм действия ритуксимаба заключается в прямом уничтожении зрелых В-лимфоцитов с помощью механизмов апоптоза, комплемент-зависимой цитотоксичности [31]. В результате данного взаимодействия происходит истощение зрелых В-клеток - центрального звена в патогенезе системной красной волчанки [31,121,131,143].

Изобретение ритуксимаба - первого моноклонального антитела, стало прорывом в терапии онкологических и ревматических заболеваний в 1990-ые годы [81]. Создание данного препарата было обусловлено поиском таргетной терапии для неходжкинских лимфом, для лечения которых он был одобрен FDA в 1997 году [31]. С течением времени данный препарат стал использоваться в лечении ревматологических заболеваний: ревматоидный артрит, системная склеродермия, а также в терапии других аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и в случаях аутоиммунной патологии системы крови [21,57,81].

Несмотря на доказанную эффективность ритуксимаба в лечении других ревматологических заболеваний (например, ревматоидный артрит), до сих пор существуют ограничения его применения в терапии СКВ, особенно в детском возрасте. В последних рекомендациях EULAR 2023 ритуксимаб может применяться в качестве первой линии терапии наравне с циклофосфамидом при поражении системы крови, но при этом предпочтение отдается цитостатическому препарату [46]. В остальных же случаях применение ритуксимаба оправдано только в случае резистентного к стандартной терапии течения СКВ с поражением почек и ЦНС [2,44-46]. Одним из актуальных вопросов в современной ревматологии является вопрос возможного использования анти-В-клеточной

терапии в качестве первой линии для инициации ремиссии одновременно или же вместо стандартных препаратов [23,47,69,106,124].

Для формирования более определенной точки зрения относительно эффективности применения ритуксимаба проведено множество зарубежных и отечественных исследований, включающих сравнительные ретроспективные исследования, описание клинических случаев, а также рандомизированные клинические исследования. Однако плацебо-контролируемые проспективные исследования сравнения эффективности ритуксимаба и стандартной цитостатической терапии не проводились [23,149].

Сомнения относительно большей эффективности ритуксимаба по сравнению с БМПП возникают в связи с полученными результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), не показавших разницы в исходах заболевания через год от старта ритуксимаба и стандартной терапии [128,115]. Однако при этом отмечено, что в группе применения ритуксимаба у пациентов улучшались лабораторные показатели: происходила нормализация содержания компонентов комплемента С3 и С4, снижение иммунологической активности (титр антител к ДНК); а также улучшение функции почек по сравнению с контрольной группой [27,128,137,150].

Нерандомизированные исследования, проведенные в различных странах, показывают, что ритуксимаб может быть эффективен в лечении СКВ, как у взрослых, так и у детей [27,120,137]. В исследованиях с участием детей было отмечено снижение активности СКВ, улучшение показателей крови, таких как уровень гемоглобина и количество лейкоцитов и тромбоцитов; уменьшение иммунологической активности - снижение уровня антител к ДНК и АНФ, а также повышение уровня компонентов комплемента С3 и С4 [1,120,138,150]. Кроме того, наблюдалось уменьшение дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС) на фоне применения генно-инженерной терапии [27,120,150].

На фоне анти-В-клеточной терапии отмечалось улучшение состояния детей с волчаночным нефритом [1,27,137]. Эффективность ритуксимаба в лечении волчаночного нефрита проявлялась в снижении уровня белка в моче

(протеинурии), повышении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), улучшении соотношения альбумина к креатинину в моче и увеличении уровня альбумина в крови [1,27,125,150]. В части исследований отмечалось снижение уровня продуктов азотистого обмена [125].

Несколько последних мета-анализов, объединяющих результаты многих клинических испытаний, подтверждают эффективность и безопасность биологической терапии при СКВ [74,101,103]. Ритуксимаб показывает подобное или же превосходящее по эффективности действие по сравнению с базисными препаратами (циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклоспорин А) [74,103]. Все четыре препарата эффективны для достижения частичной ремиссии, однако ритуксимаб выделяется как более перспективный вариант для полного подавления активности СКВ.

Хотя ритуксимаб пока еще не считается стандартным препаратом для лечения волчаночного нефрита, нельзя не отметить его положительное действие у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию циклофосфамидом и микофенолатом мофетила, о чем сообщается в современных исследованиях [125]. В масштабном рандомизированном исследовании ритуксимаб не показал преимущества над небиологическими БМПП, но в этом исследовании участвовали пациенты с первичным волчаночным нефритом, не получавшие ранее стандартную терапию [115]. Это может объяснять отсутствие значимых отличий в результатах. С одной стороны, ритуксимаб эффективен у пациентов, не получавших ранее лечение, но это не позволяет оценить его преимущества по сравнению со стандартными препаратами. С другой стороны, ритуксимаб может вызвать ремиссию у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию и имеющих более длительный период заболевания [125].

Показано, что ритуксимаб, наряду с другими биологическими агентами, позволяет снизить дозу глюкокортикостероидов, что важно в случаях, когда их применение сопровождается нежелательными побочными эффектами [77].

Результаты прошлых исследований показывают, что применение генно-инженерных препаратов, в том числе ритуксимаба, является безопасным [95,103]. Терапия ритуксимабом сопряжена с более высоким риском развития инфекционных заболеваний по сравнению с терапией небиологическими БМПП (микофенолатом мофетила, циклоспорином и циклофосфамидом), причем риск инфекций связан с дозой препарата [74,91,125]. Оценить частоту и риски неинфекционных побочных эффектов, таких как миелосупрессия, повреждение желудочно-кишечного тракта и печени, сложно из-за ограниченного количества данных [74]. Следует также учитывать, что на частоту побочных эффектов влияет сопутствующая терапия глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, что затрудняет оценку изолированной безопасности ритуксимаба [74].

Ритуксимаб до сих пор не является стандартным препаратом для начального лечения волчаночного нефрита, в отличие от циклофосфамида и микофенолата мофетила [45,46,125]. Несмотря на некоторые недавние исследования, которые показывают эффективность ритуксимаба в качестве индукционного препарата, большинство рандомизированных исследований не подтверждают его эффективность при первичном лечении системной красной волчанки [23,27,69,101]. В связи с этим ритуксимаб предлагают использовать в качестве дополнительного препарата при активном течении заболевания, а не как средство для инициации ремиссии [23,69].

Необходимы дальнейшие исследования для определения его оптимального применения и составления окончательных выводов о его эффективности.

Результаты наиболее крупных исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Результаты основных исследований эффективности ритуксимаба у пациентов с СКВ

Вид исследования, источник	Оценка эффективности терапии ритуксимабом (РТ)	Безопасность ритуксимаба (РТ)
Мета-анализ [103]	Биологическая терапия была эффективнее в РКИ, проведенных после 2015г. Нельзя исключить такой результат в связи с лучшей выборкой пациентов.	Терапия РТ безопасна, без отличия в нежелательных явлениях (НЯ) по сравнению с контрольными группами.
Мета-анализ [74]	РТ более эффективен в достижении полной ремиссии у больных с ВН. Эффективность РТ и цитостатической терапии одинакова в достижении частичной ремиссии, а также при терапии у больных с внепочечными проявлениями	Более высокий риск инфекционных осложнений по сравнению с небиологическими препаратами. Невозможно оценить риски НЯ в виде неинфекционных осложнений.
Мета-анализ [101]	РТ - основной препарат для лечения рефрактерных форм СКВ к стандартной терапии. Обладает доказанным стероидсберегающим действием, улучшает лабораторные показатели.	Одинаковая частота серьезных НЯ для группы пациентов с биологической терапии и плацебо
РКИ [115]	Эффективность РТ одинакова с небиологической терапией в конечной точке исследования. В промежуточной точке исследования частичная ремиссия, а также улучшение	Аналогичная частота инфекционных НЯ между группой РТК и плацебо

	лабораторных показателей, в том числе уменьшение протеинурии были больше в группе РТ.	
РКИ [91]	Эффективность РТ одинакова с небиологической терапией в конечной точке исследования. В группе, получающей РТ, было отмечено улучшение лабораторных показателей (увеличение комплемента, снижением антител к ДНК), а также меньшее число обострений	Аналогичная частота инфекционных НЯ между группой РТ и плацебо

Сокращения: ВН – волчаночный нефрит, НЯ – нежелательные явления, РКИ – рандомизированные клинические испытания

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Ретроспективное когортное исследование было проведено на базе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО СПбГПМУ. В исследовании были включены пациенты, находившиеся на лечении в период с 2009 по 2022 гг. Исследование представлено несколькими этапами, у каждого из которых были свои цели и задачи. Всего в ретроспективное когортное исследование было включено 79 детей. Критерии включения пациентов в исследования включали следующие требования: возраст от 5 до 18 лет, диагноз СКВ установлен согласно критериям SLICC 2012 г., срок наблюдения пациентов минимум 12 мес. от старта терапии. Пациенты, заболевшие до 2012 г., включались в исследование если они удовлетворяли критериям SLICC на этапе включения путем пересмотра диагноза.

На первом этапе нашего диссертационного исследования оценивалось состояние текущей терапии (системная глюкокортикостероидная терапия и применение циклофосфамида) у пациентов с СКВ в дебюте заболевания на предмет соответствия международным рекомендациям.

В ходе исследования оценивалось количество детей, которым удалось отменить терапию глюкокортикостероидами. Оценивалась длительность терапии глюкокортикостероидами от момента старта до достижения поддерживающей дозы и до их полной отмены, если таковая точка достигалась в каждой группе. У пациентов, которые не смогли полностью отменить данную терапию, оценивались факторы, которые могли оправдывать длительное использование ГКС: активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, иммунологическая активность, основные показатели клинического анализа крови, поражение почек или ЦНС в структуре заболевания.

Также оценивалась длительность и объемы терапии циклофосфамидом у детей, страдающих СКВ. Проведена оценка обоснованности старта и

продолжения терапии циклофосфамидом. К критериям обоснованного назначения ЦФФ относились: поражение ЦНС, почек, системы крови.

На втором этапе проводилась оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой, получивших ритуксимаб до 18 лет. В данном исследовании была проанализирована информация о 48 пациентах. Минимальный срок наблюдения составил 12 мес., максимальный - при условии последующего наблюдения в условиях федерального центра составил 3 года.

Ритуксимаб назначался в дозе 375мг/м^2 еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2-4 инфузии) с повторными курсами каждые 6-12 месяцев в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиmuноглобулинемии IgG.

На третьем этапе была проведена отдельно оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой и имеющих поражение почек в структуре заболевания. В данный этап была включена информация о 25 пациентах, имевших волчаночный нефрит.

На четвертом этапе проводилось сравнение эффективности терапии ритуксимабом при раннем (менее 6 мес. от дебюта заболевания) и позднем (более 12 месяцев от дебюта заболевания) его назначении. В данный этап исследования было включено 35 пациентов, которые были разделены на 2 группы. В первую группу были включены пациенты с ранним назначением ритуксимаба ($n=16$), во вторую - с поздним ($n=19$).

На пятом этапе проводилось сравнение эффективности терапии ритуксимабом со стандартной цитостатической терапией. В данный этап исследования было включено 79 детей, которые были разделены на 2 группы. Первая группа - дети, получившие ритуксимаб ($n=19$), вторая группа - дети, получавшие стандартную цитостатическую терапию ($n=60$). Наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев.

Оценивались демографические характеристики пациентов: пол, возраст дебюта СКВ, возраст на момент обследования.

Среди клинических симптомов оценивались наличие лихорадки, поражение кожи (в том числе в виде пальмарной эритемы, алопеции, ливедо, кожного васкулита), слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, легких, наличие артрита, миозита, серозитов (плеврита, перикардита, асцита), тромбозов, синдрома сухого глаза, синдрома Рейно, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, поражение почек, сердечной мышцы, центральной нервной системы (нейролюпус).

Индекс активности системной красной волчанки рассчитывался по шкале SELENA-SLEDAI, позволяющей выделять следующие степени активности заболевания [97]:

- 0б – нет активности
- 1-5б – минимальная активность
- 6-10б – средняя активность
- 11-19б – высокая активность
- >20б – очень высокая активность.

На 3 этапе исследования также оценивался индекс повреждения damage-index ACR [59].

2.2 Инструментальные методы

Всем пациентам в зависимости от клинических показаний проводились такие инструментальные методы, как электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, суставов, рентгенография суставов, грудной клетки, магнитно-резонансная томография суставов, головного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, головного мозга, биопсия костного мозга, биопсия почек.

2.3 Лабораторные маркеры исследования

У всех пациентов выполнялись рутинные лабораторные тесты: определялся уровень гемоглобина, лейкоцитов с лейкоформулой, скорость оседания эритроцитов; биохимические тесты: уровень общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), ферритина; активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень С3 и С4 компонентов комплемента; коагулологические тесты : уровень протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена. Среди иммунологических исследований у всех пациентов определялся уровень антинуклеарного фактора (АНФ), проводился иммуноблот антинуклеарных антител, проба Кумбса (прямая и непрямая). Пациентам, которым назначался ритуксимаб, проводилось определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии.

Для пациентов с волчаночным нефритом оценивалась степень протеинурии. Класс волчаночного нефрита устанавливался по результатам проведенной нефробиопсии в соответствии с имеющейся классификацией.

Оценка основных клинических, лабораторных показателей и активность заболевания проводились в трех временных точках: в момент дебюта заболевания, перед первым введением ритуксимаба/началом стандартной терапии, спустя 1 год от старта терапии и/или в момент последнего визита.

2.4 Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ, от № 1/3 от от 11.01.2021 г.

В исследование включались данные пациентов из историй болезни в анонимизированной форме. Законные представители пациента, а также сами пациенты в возрасте 15 лет и старше подписывали отдельное информированное

согласие на применение ритуксимаба. Решение о назначении ритуксимаба принималось консилиумом врачей, имеющих опыт работы в ревматологии не менее 20 лет, и было задокументировано в виде заключения врачебной комиссии, согласно статье 48 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ [11].

2.5 Методы статистической обработки данных

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. По результатам проверки на нормальность распределения показано, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем использовали только непараметрические методы анализа. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и квартилей Me (25%; 75%). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, в трех и более при помощи теста Крускал-Уоллиса. Сравнение независимых категориальных переменных выполнялось при помощи критерия Хи-квадрат, если ожидаемая частота была более 5, либо критерий Фишера, если ожидаемая частота менее 5. Для сравнения зависимых количественных переменных использовался парный тест Вилкоксона, для зависимых категориальных переменных использовался тест Мак-Нимара. Анализ выживаемости проводился при помощи кривых Каплана-Мейера. Кривые выживаемости сравнивали с помощью теста log-rank. Независимые предикторы интересующих событий устанавливали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ небιологической терапии у детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики

Длительность терапии глюкокортикостероидами в анализируемой группе детей от момента старта терапии до достижения поддерживающей дозы составила 0,66 лет (0,33; 1,42), максимально 5,9 года, а до полной отмены – 4,0 (1,25; 6,0) года у пациентов, которым она была отменена. Полностью отменить терапию глюкокортикостероидами удалось только 24 детям (30,4%).

Терапия циклофосфамидом была проведена у 33 (41,8%) детей, из них необоснованное назначение было у троих (9,1%). Медиана длительности терапии циклофосфамидом составила 5 мес. (3,0; 11,0), при максимальной длительности 48 мес. Более чем у половины детей (63%), терапия циклофосфамидом проводилась более 3 месяцев, а 33% детей получали циклофосфамид более полугода. Данные представлены в таблице 6 и рисунке 2.

Таблица 6 – Длительность терапии системными ГКС и циклофосфамидом у детей с СКВ

Параметры	Дети с СКВ (n=79)
Длительность терапии ГКС от старта до поддерживающей дозы, годы, Me (25%; 75%), [max]	0,66 (0,33; 1,42) [5,9]
Длительность терапии ГКС от старта до полной отмены, годы, Me (25%; 75%), [max]	4,45 (1,25; 6,0) [14,0]
Число пациентов, которым была отменена ГКС терапия, n (%)	24 (30,4)
Число пациентов, получавших циклофосфамид, n (%)	33 (41,8)
Длительность терапии циклофосфамидом, мес. Me (25%; 75%), [max]	5,0 (3; 11) [48]

Число пациентов, получивших терапию циклофосфамидом необоснованно, n (%)	3/33 (9,1)
Число пациентов, получивших терапию циклофосфамидом, более трех месяцев, n (%)	21/33 (63,3)
Число пациентов, получивших терапию циклофосфамидом, более шести месяцев, n (%)	11/33 (33,3)

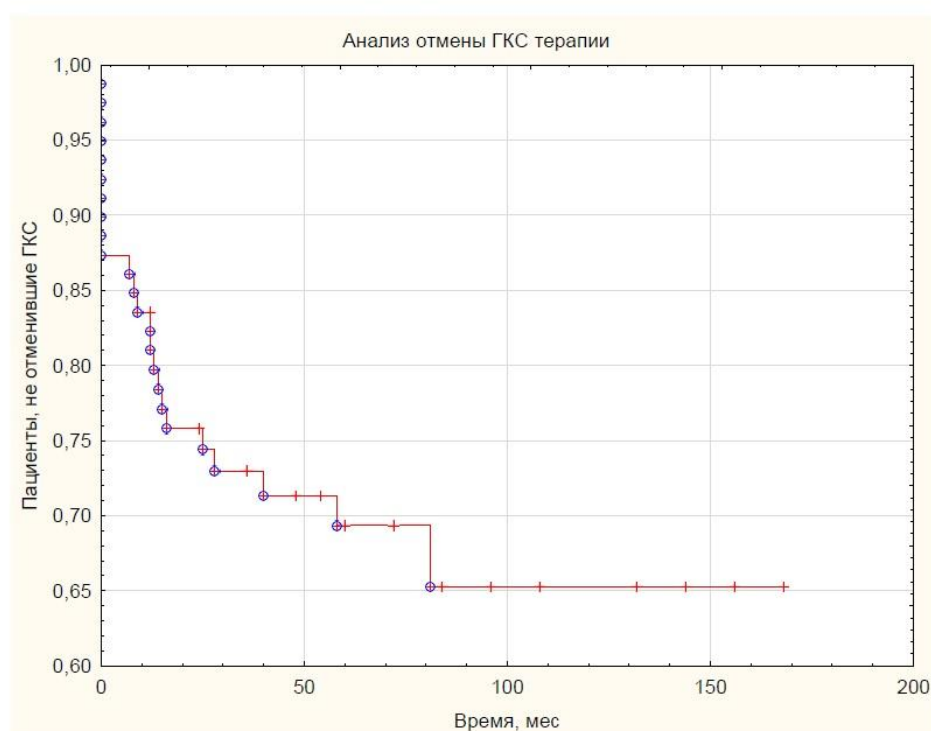


Рисунок 2 – Динамика отмены ГКС в общей группе детей с СКВ

В исследуемой группе детей оценивались клинические и лабораторные признаки на момент старта терапии глюкокортикостероидами, которые могли бы послужить обоснованием для продолжения данной терапии без последующей отмены.

Отмечено, что в подгруппе детей, которые не смогли полностью отменить глюкокортикостероиды, в начале исследования статически значимо была выше иммунологическая активность - титр АНФ ($p=0,019$), а также активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI ($p=0,028$): 15,0 (10,0; 22,0) по сравнению

с 10,0 (6,0; 17,0) баллами. Показатели иммунологической активности заболевания (уровень антител к ДНК), лабораторной активности (гипокомплементемия, СОЭ) не имели значимых отличий между двумя группами. Среди детей, имевших гематологические нарушения, отсутствие анемии в дебюте было ассоциировано с возможностью полной отмены глюкокортикостероидов ($p=0,037$). Частота лейкопении, тромбоцитопении и положительной пробы Кумбса в дебюте была сопоставима среди пациентов, которые смогли и не смогли полностью отменить терапию глюкокортикостероидами.

Не было установлено статистически значимых отличий в показателях поражения почек, таких как суточная протеинурия, уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации между двумя подгруппами. У пациентов с поражением почек ($n=25$) полная отмена терапии ГКС была у 5 пациентов (25%). Частота волчаночного нефрита была сопоставимой в группе детей, отменивших (36,4%) и не отменивших терапию ГКС (21,7%, $p=0,207$). Различий в кумулятивной вероятности полной отмены ГКС в зависимости от наличия либо отсутствия волчаночного нефрита не установлено (LogRank тест, $p=0,200$, OR=1,9 (0,7; 5,0), $p=0,223$, рис. 3.)

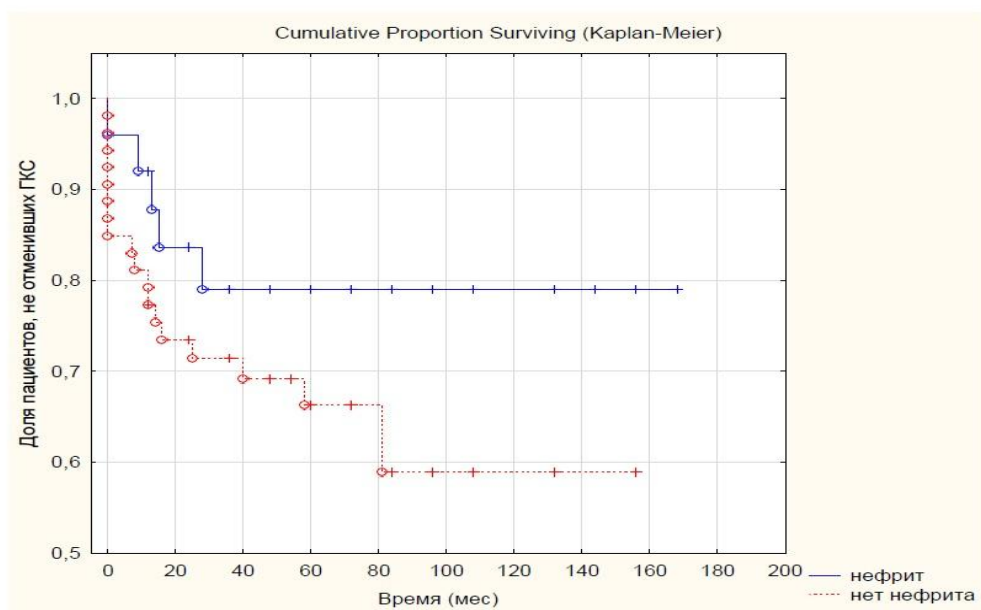


Рисунок 3 – Вероятность отмены ГКС у пациентов с волчаночным нефритом.

Частота поражения ЦНС была выше в группе детей, не отменивших (35,2%) по сравнению с группой отменивших терапию ГКС (13,0%, $p=0,049$). Из 22 детей с поражением ЦНС только 3 смогли отменить терапию глюкокортикостероидами ($p=0,049$). Установлено, что поражение ЦНС было ассоциировано с фактом продолжающейся терапии ГКС (LogRank тест, $p=0,076$, OR=2.8 (0,7; 9,3), $p=0,100$, рис. 4.)

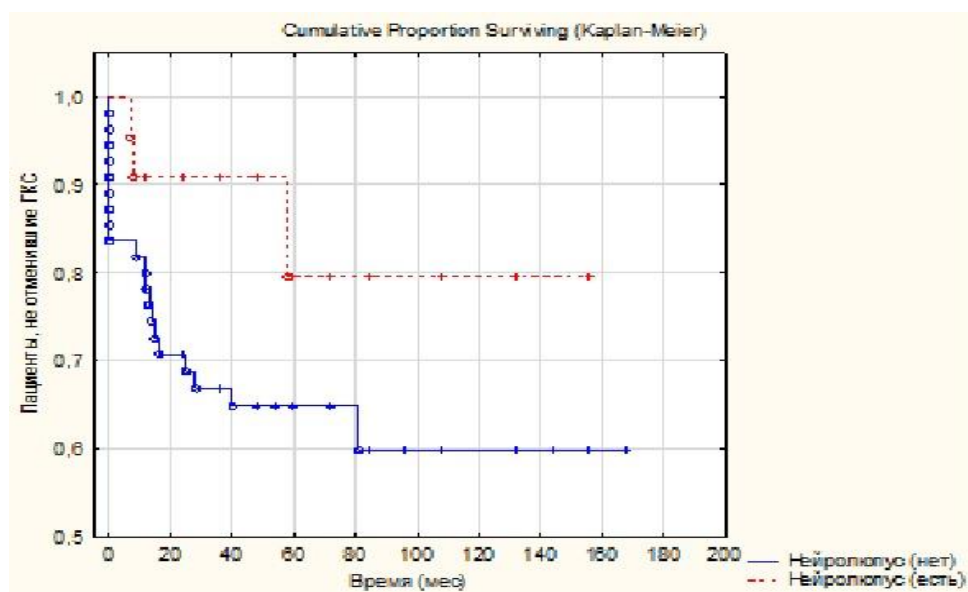


Рисунок 4 – Вероятность отмены глюкокортикостероидов у пациентов с поражением центральной нервной системы.

Среди поражений других органов и систем в структуре заболевания не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами, которым терапия системными глюкокортикостероидами была отменена либо нет.

Также не выявлено ассоциации с исходной терапией. В группе пациентов, которые получали пульс-терапию парентеральными глюкокортикостероидами в связи с активным течением заболевания, 3/4 пациентов не смогли в дальнейшем отменить терапию ГКС; различия между двумя группами статически незначимы ($p=0,132$). Также все пациенты, которые развили синдром активации макрофагов ($n=5$), не смогли отменить терапию ГКС.

Подробная характеристика клинико-лабораторных данных пациентов на момент старта терапии в двух группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика основных признаков на момент старта терапии ГКС в группах детей с полной отменой ГКС и с невозможностью их отмены

Параметр	Полная отмена ГКС	Нет полной отмены ГКС	p
Возраст на момент дебюта заболевания, годы, Me (25%; 75%)	12,0 (10,0; 15,0)	13,0 (11,0; 15,0)	0,644
Число пациентов женского пола, n (%)	20/64 (31,3)	44/64 (68,7)	0,745
Активность по шкале SELNA-SLEDAI, баллы, Me (25%; 75%)	10,0 (6,0; 7,0)	15,0 (10,0; 22,0)	0,028
Число пациентов с синдромом активации макрофагов, n (%)	0/5 (0)	5/5 (100,0)	0,123
Число пациентов, получивших пульс-терапию ГКС, n (%)	13/51 (25,5)	38/51 (74,5)	0,132
АНФ, титр, Me (25%; 75%)	1000 (640; 2560)	3200 (1280; 10240)	0,019
Число пациентов с повышенным титром АНФ, n (%)	51/71 (71,8)	20/77 (28,2)	0,113
Антитела к дсДНК, Ед/мл, Me (25%; 75%)	49,0 (15,0; 130,0)	101,5 (12,0; 237,0)	0,419
Число пациентов с повышенным уровнем антител к дсДНК, n (%)	15/58 (25,9)	43/58 (74,1)	0,146
Гемоглобин, г/л, Me (25%; 75)	116 (93; 131)	111 (100; 120)	0,533

Число пациентов с анемией, n (%)	9/43 (20,9)	34/43 (79,1)	0,037
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (25%; 75%)	5,5 (4,7; 7,1)	5,3 (3,5; 9,2)	0,798
Число пациентов с лейкопенией, n (%)	7/34 (20,6)	27/34 (79,4)	0,099
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me (25%; 75%)	276 (188; 378)	245 (182; 312)	0,246
Число пациентов с тромбоцитопенией, n (%)	8/27 (29,6)	19/27 (70,4)	0,929
СОЭ, мм/ч, Me (25%; 75%)	12,0 (5,0; 24,0)	20,5 (8,0; 34,5)	0,337
Число пациентов с гипокомplementемией, n (%)	20/26 (76,9)	6/26 (23,1)	0,453
Комплемент С3, г/л, Me (25%; 75%)	0,8 (0,37; 0,9)	0,8 (0,46; 0,95)	0,779
Комплемент С4, г/л, Me (25%; 75%)	0,135 (0,1; 0,24)	0,11 (0,06; 0,15)	0,319
Число пациентов с положительной пробой Кумбса, n (%)	9/26 (34,6)	17/26 (65,4)	0,608
Протеинурия, г/сут., Me (25%; 75%)	0,136 (0; 0,490)	0,210 (0,09; 0,84)	0,327
Число пациентов с протеинурией более 0,5 г/сут., n (%)	21/28 (75,0)	7/28 (25,0)	0,287
Креатинин, мкмоль/л, Me (25%; 75%)	61 (54; 71)	58 (53; 70)	0,387
Число пациентов с повышенным уровнем	2/6 (33,3)	4/6 (66,7)	0,779

креатинина, п (%)			
Мочевина, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	4,84 (3,9; 6,5)	4,8 (3,5; 7,1)	0,647
Скорость клубочковой фильтрации, мл/1,73м ² /мин.	127,0 (117,0; 142,0)	130,0 (108,0; 149,0)	0,953
Число пациентов со сниженной СКФ, п (%)	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)	0,523
Число пациентов с волчаночным нефритом, п (%)	5/25 (25)	20/25 (80)	0,207
Число пациентов с поражением ЦНС, п (%)	3/22 (13,7)	19/22 (86,3)	0,049
Число пациентов с поражением кожи, п (%)	20/68 (29,4)	48/68 (70,6)	0,967
Число пациентов с поражением слизистых, п (%)	7/27 (25,9)	20/27 (74,1)	0,616
Число пациентов с артритом, п (%)	17/56 (30,4)	39/56 (69,6)	0,788
Число пациентов с плевритом, п (%)	4/14 (28,6)	10/14 (71,4)	0,934
Число пациентов с асцитом, п (%)	5/6 (83,3)	1/6 (16,7)	0,473
Число пациентов с миокардитом, п (%)	3/9 (33,3)	6/9 (66,7)	0,809
Число пациентов с поражением глаз, п (%)	2/7 (28,6)	5/7 (71,4)	0,956
Число пациентов с поражением ЖКТ, п (%)	2/6 (33,3)	4/6 (66,7)	0,830
Число пациентов с поражением	2/6 (33,3)	4/6 (66,7)	0,830

легких, n (%)			
Число пациентов с синдромом Рейно, n (%)	6/12 (50,0)	6/12 (50,0)	0,690
Число пациентов с кожным васкулитом, n (%)	6/14 (38,5)	8/14 (61,5)	0,206
Число пациентов с лихорадкой в дебюте, n (%)	9/43 (79,1)	34/43 (20,9)	0,066

Примечание: АНФ - антинуклеарный фактор, ГКС - глюкокортикостероиды, дсДНК - двуспиральная ДНК, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, ЦНС - центральная нервная система

Из нежелательных явлений, которые возникли при терапии глюкокортикостероидами, отмечено появление системного остеопороза с развитием асептических некрозов различных локализаций (n=5), развитие стероидного сахарного диабета, требующего инсулинотерапии, катаракты (n=9), артериальной гипертензии, ожирения, косметических дефектов в виде стрий на туловище и конечностях.

3.2 Оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой

В данном этапе исследования участвовали дети с установленным диагнозом системной красной волчанки согласно критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 года, получившие хотя бы одну дозу ритуксимаба до достижения 18 лет. Период наблюдения ограничивался временем от начала заболевания СКВ до последнего визита в федеральный центр, максимально приближенному к совершеннолетию.

Для назначения ритуксимаба были выделены три основные группы показаний:

1. Тяжелое течение СКВ с наличием волчаночного нефрита и/или поражения центральной нервной системы, не поддающееся стандартной терапии.
2. Рецидивирующие случаи аутоиммунных цитопений, требующие повторных доз глюкокортикостероидов и заместительной терапии (переливание компонентов крови).
3. Наличие нежелательных явлений от применения системных ГКС при невозможности их снижения до поддерживающей дозировки: 10 мг/сутки или 0,2 мг/кг/сутки.

Оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов проводилась в следующие временные точки:

1. Старт заболевания.
2. Инициация терапии ритуксимабом
3. Каждые 12 мес. с момента инициации терапии.

Во время исследования часть пациентов прекратили наблюдение по нескольким причинам: летальный исход, наступление совершеннолетия и дальнейшее наблюдение у взрослых ревматологов, нежелание пациентов или их родителей продолжать лечение.

Анализировались все нежелательные явления, которые возникали во время анти-В-клеточной терапии, среди которых выделялись наиболее значимые: летальный исход, гематологические нарушения, тяжелые инфекционные заболевания.

Характеристика пациентов на момент начала терапии.

В исследовании приняли участие 48 детей, преимущественно девочки (75%). Средний возраст участников исследования составил 18 (16; 20) лет, а средний возраст при постановке диагноза - 13 (11,5; 15) лет. Более чем у 1/3 пациентов (18 человек) отмечалось поражение почек в структуре СКВ; у половины из них был установлен фокальный и диффузный волчаночный нефрит, что соответствует III

и IV классам по данным морфологического исследования. Нарушение функции почек в виде снижения СКФ было зафиксировано у троих детей, у двух из них отмечалось повышение креатинина и требовалось проведение заместительной почечной терапии методом гемодиализа.

У 26 пациентов из обследуемой группы имелось поражение центральной нервной системы, что соответствует 52%. Жизнеугрожающее состояние в виде развития синдрома активации макрофагов было отмечено у 7 больных.

Подавляющее большинство детей (93%) получали пероральные глюкокортикостероиды с момента верификации диагноза. Более чем две трети детей (77%) также прошли курс внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в связи с высокой активностью заболевания. Одним из ключевых препаратов для лечения активной формы заболевания был циклофосфамид, который назначался в виде пульс-терапии ежемесячно в течение полугода. В дополнение к этим препаратам, дети получали стандартную терапию, включающую гидроксихлорохин, метотрексат, микофеноловую кислоту, циклоспорин и азатиоприн.

В таблице 8 представлена подробная характеристика пациентов на момент дебюта заболевания.

Таблица 8 - Характеристика пациентов на момент дебюта заболевания.

Клинические проявления	n (%)
Поражение кожи, n (%)	42 (87,5)
Поражение слизистых, n (%)	18 (37,5)
Алопеция, n (%)	6 (12,5)
Артрит, n (%)	32 (66,7)
Плеврит, n (%)	14 (29,2)
Перикардит, n (%)	11 (22,9)
Асцит, n (%)	11 (22,9)
Нефрит, n (%)	18 (37,5)

Миокардит, n (%)	7 (14,6)
Поражение ЦНС, n (%)	26 (54,2)
Поражение глаз, n (%)	5 (10,4)
Спленомегалия, n (%)	8 (16,7)
Гепатомегалия, n (%)	14 (29,2)
Лимфаденопатия, n (%)	10 (20,8)
Вовлечение ЖКТ, n (%)	4 (8,3)
Поражение легких, n (%)	8 (16,7)
Синдром «сухого глаза», n (%)	4 (8,3)
Синдром Рейно, n (%)	7 (14,6)
Пальмарная эритема, n (%)	48 (16,7)
Ливедо, n (%)	9 (18,8)
Лихорадка, n (%)	25 (52,1)
Тромбоз, n (%)	5 (10,4)
АФС, n (%)	6 (12,5)
Миозит, n (%)	5 (10,4)
Лабораторные изменения	n (%)
Анти- Sm/RNP антитела, n (%)	9 (18,8)
Анти-SSA антитела, n (%)	13 (27,1)
Анти-SSB антитела, n (%)	4 (8,3)
Анти-RiboP антитела, n (%)	5 (10,4)
Антитела к нуклеосомам, n (%)	6 (12,5)
Антитела к гистонам, n (%)	4 (8,3)
Ревматоидный фактор, n (%)	9 (18,8)
АЦЦП, n (%)	3 (6,3)
Антитела к гликопротеидам, n (%)	11 (22,9)
Антитела к кардиолипинам, n (%)	12 (25,0)
Положительная реакция Кумбса, n (%)	18 (37,5)
Антитела к лейкоцитам, n (%)	4 (8,3)

Антитела к эритроцитам, n (%)	3 (6,3)
Антитела к тромбоцитам, n (%)	6 (12,5)
Лимфопения, n (%)	12 (25)
Нефробиопсия, n (%)	11 (22,9)
Класс волчаночного нефрита	
II, n (%)	1 (9,1)
III, n (%)	2 (18,2)
IV, n (%)	7 (63,6)
V, n (%)	1 (9,1)
Снижение СКФ, n (%)	3 (17%)
Протеинурия, n (%)	18 (37,5)
Гематурия, n (%)	19 (39,6)

Примечание: АФС - антифосфолипидный синдром, АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ЦНС - центральная нервная система, СКФ - скорость клубочковой фильтрации

Характеристика пациентов на фоне проводимой терапии.

Несмотря на применение стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и цитостатики, активность заболевания, оцениваемая по шкале SELENA-SLEDAI, снизилась в среднем лишь на 12,5%. Также наблюдалось снижение иммунологической активности, выразившееся в уменьшении титра антител к ядерному антигену и ДНК. Хотя стандартная терапия показала некоторые улучшения, изменения в уровнях белков комплемента С3 и С4, составе крови и скорости оседания эритроцитов были незначительными. Тем не менее, число детей с тромбоцитопенией сократилось вдвое. Не прослеживался четкий положительный эффект терапии в лечении волчаночного нефрита: у пациентов с волчаночным нефритом уровень потери белка увеличился вдвое, а число пациентов с активным нефритом снизилось

незначительно с 18 до 16 человек. Применение цитостатической терапии позволило снизить суточную дозу ГКС на 12,5% от первоначальной.

Из-за отсутствия существенных улучшений от стандартной терапии, пациентам в изучаемой группе был назначен ритуксимаб. Наблюдение за пациентами после начала терапии ритуксимабом длилось от 6 месяцев до 6 лет, в среднем - 0,75 (0,25; 2,75) лет.

Через год после начала терапии ритуксимабом активность заболевания (по шкале SELENA-SLEDAI) снизилась на 85%, достигнув уровня, соответствующего низкой активности. Снижение активности продолжалось и далее на протяжении двух лет наблюдения. На фоне анти-В-клеточной терапии уровень антител к двуспиральной ДНК значимо снизился, скорость оседания эритроцитов и уровень компонента комплемента C4 пришли в норму. Число пациентов с цитопениями уменьшилось до нуля у тех, кто принимал ритуксимаб в течение трех лет. После первого курса ритуксимаба у всех 6 пациентов с антифосфолипидным синдромом наблюдалось полное исчезновение симптомов.

Состояние почек у большинства пациентов улучшилось: уровень белка и крови в моче снизился. Исключение составил только один пациент. После трех лет терапии количество детей с активным волчаночным нефритом сократилось с 16 до 1. Благодаря значительному снижению активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом дозу глюкокортикостероидов удалось снизить на 90% от исходной, достигнув нетоксичной дозировки.

Данные по динамике активности системной красной волчанки, изменения основных лабораторных показателей, также получаемой терапии до начала и на фоне терапии ритуксимабом представлены в таблице 9 и на рисунках 5 и 6 ниже.

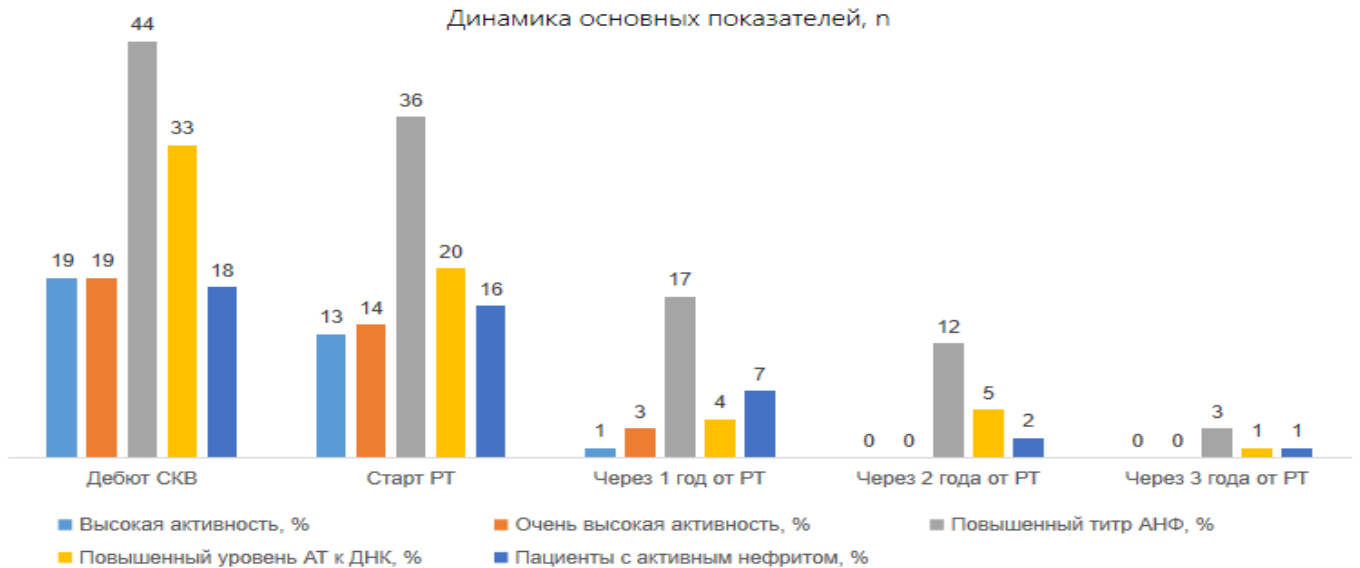


Рисунок 5 - Динамика лабораторных данных и активности заболевания на фоне терапии РТ

Примечание: АНФ - антинуклеарный фактор, АТ к ДНК - антитела к ДНК

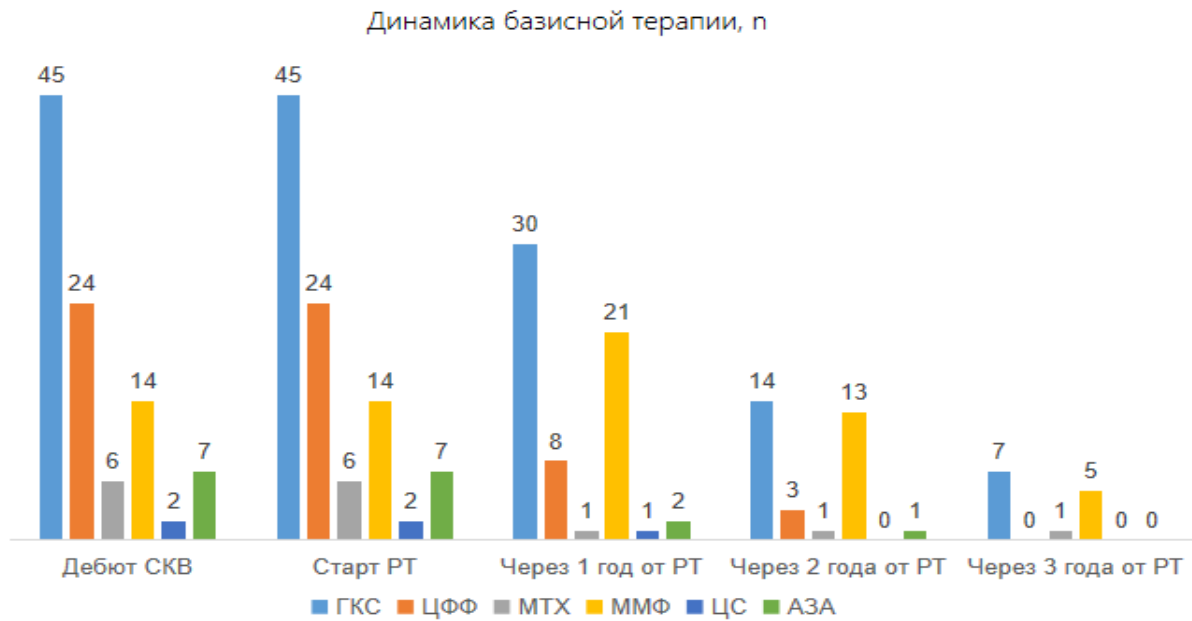


Рисунок 6 - Динамика количества детей, получающих терапию ГКС и БМПП на фоне терапии РТ

Примечание: АЗА - азатиоприн, ГКС - глюкокортикостероиды, МТХ - метотрексат, ММФ - микофенолата мофетил, ЦС - циклоспорин, ЦФФ - циклофосфамид

Таблица 9 - Динамика основных показателей пациентов на момент дебюта заболевания, старта терапии и на фоне терапии ритуксимабом.

Параметр	дебют СКВ	старт РТ	p	Через 1 год от РТ	Через 2 года от РТ	Через 3 года от РТ	p^*
Количество пациентов, n	48	48	нп	35	19	8	нп
Индекс SLEDAI	16 (11,0; 23,5)	14 (7; 22)	0,0002	3 (0; 6,5)	2 (0; 6,0)	2 (1,0; 3,0)	0,01
Степени активности SLEDAI, n (%)							
0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	0,065	14 (40,0)	8 (42,1)	2 (25,0)	0,01
1 (1-5)	0 (0)	5 (10,4)		9 (25,7)	6 (31,6)	6 (75,0)	
2 (6-10)	10 (20,8)	15 (31,3)		8 (22,8)	5 (26,3)	0 (0)	
3 (11-19)	19 (39,6)	13 (27,1)		1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	
4 (≥ 20)	19 (39,6)	14 (29,2)		3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	
Пациенты с повышенным уровнем АНФ, n	44 (91,7)	36 (75,0)	0,00001	17 (48,6)	12 (63,2)	3 (37,5)	0,043

(%)							
Титр АНФ, Ме (25%; 75%)	2560 (1280; 5260)	640 (160; 1280)	0,008	640 (160; 2560)	640 (160; 1280)	1280 (160; 5120)	0,919
Пациенты с повышенным уровнем АТ к двуспиральной ДНК, n (%)	33 (68,8)	20 (41,7)	0,008	4 (11,4)	5 (26,3)	1 (12,5)	0,016
Уровень антител к ДНК, Ед/мл (норма < 25), , Ме (25%; 75%)	112 (1; 200)	25 (1; 130)	0,059	10,3 (0,0; 21)	26 (12; 65)	0 (0; 4,68)	0,144
Пациенты с активным нефритом, n (%)	18 (37,5)	16 (33,3)	1,0	7 (20)	2 (10,5)	1 (12,5)	0,741
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	0,3 (0,0; 1,1)	0,3 (0,03; 1,0)	0,001	0,07 (0,0;0,34)	0,09 (0,0;0,38)	3,05 (3,05;3,05)	0,255
Протеинурия у пациентов с ВН, г/л, Ме (25%; 75%)	1,6 (0,9; 3,8)	3,4 (0,7; 3,8)	0,001	2,3 (0,6; 3,8)	1,8 (1,8; 1,8)	3,05 (3,05;3,05)	0,255

Гематурия, эр. в п/зр, Ме (25%; 75%)	40 (8; 86)	50 (6; 120)	0,191	0 (0; 13)	0 (0; 5)	0 (0; 0)	0,045
Комплемент С3, г/л, Ме (25%; 75%)	0,72 (0,4; 1,2)	0,69 (0,5; 1,0)	0,889	1,1 (0,7; 1,3)	0,94 (0,9; 1,1)	0,99 (0,7; 1,1)	0,072
Комплемент С4, г/л, Ме (25%; 75%)	0,12 (0,1; 0,2)	0,12 (0,1; 0,2)	0,398	0,18 (0,1; 0,3)	0,21 (0,1; 0,3)	0,19 (0,1; 0,3)	0,074
Пациенты с лейкопенией, n (%)	12 (25,0)	10 (20,8)	0,629	8 (22,9)	4 (21,1)	0 (0)	0,328
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме (25%; 75%)	5,5 (3,9; 8,8)	6,7 (4,1; 8,6)	0,819	5,4 (4,0; 6,5)	7,6 (4,5; 6,0)	5,2 (4,4; 7,0)	0,418
Пациенты с анемией, n (%)	19 (39,6)	16 (33,3)	0,09	8 (22,9)	2 (10,5)	0 (0)	0,207
Гемоглобин, г/л, Ме (25%; 75%)	113 (95;131)	115 (91; 132)	0,830	129 (110; 134)	129 (118; 135)	127 (122;142)	0,144
Пациенты с тромбоцитопенией, n (%)	17 (35,4%)	9 (18,8)	0,005	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)	0,079
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Ме (25%;	235 (185; 307)	240 (118; 288)	0,696	245 (203; 302)	269 (216; 301)	231 (183; 265)	0,116

75%)							
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	167 (8,0; 30,5)	15 (7,0; 22,0)	0,134	7 (5,0; 18,0)	4 (2,0; 9,0)	2 (2,0; 3,0)	0,004
Пациенты с АФС, n (%)	6 (12,5)	6 (12,5)	нп	0 (0)	0 (0)	0 (0)	нп
Пациенты, получающие терапию ГКС, n (%)	45 (93,8)	45 (93,8)	1,0	30 (85,7)	14 (73,7)	7 (87,5)	0,169
ГКС, мг/кг/сут., Ме (25%; 75%)	1,0 (0,6; 1,0)	0,75 (0,2; 1,0)	0,035	0,1 (0,07; 0,2)	0,1 (0,07; 0,1)	0,1 (0,08; 0,1)	0,0003
Пациенты, получающие гидроксихлорохин, n (%)	26 (54,2)	36 (75,0)	нп	27 (77,1)	16 (84,2)	7 (87,5)	нп
Цитостатическая терапия:							
микофенолата мофетил, n (%)	14 (29,2)	14 (29,2)	нп	21 (60,0)	13 (68,4)	5 (62,5)	нп

азатиоприн, n (%)	7 (14,6)	7 (14,6)		2 (5,7)	1 (5,3)	0 (0)	
циклоспорин, n (%)	2 (4,2)	2 (4,2)		1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	
циклофосфамид, n (%)	24 (50,0)	24 (50,0)		8 (22,9)	3 (15,8)	0 (0)	
метотрексат, n (%)	6 (12,5)	6 (12,5)		1 (2,9)	1 (5,3)	1 (12,5)	

Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор, АФС – антифосфолипидный синдром, ВН – волчаночный нефрит; ГКС – глюкокортикостероиды, нп - не применимо, РТ – ритуксимаб, С-комplement, СКВ – системная красная волчанка; р* - в сравнении со значениями при инициации РТ.

Нежелательные явления и профилактика инфекций.

К сожалению, три пациента скончались от осложнений, вызванных тяжелым течением системной красной волчанки, неконтролируемым синдромом активации макрофагов, связанным с инфекциями. Причиной смерти у одного ребенка стала генерализованная грибковая инфекция, у второго - инвазивный аспергиллез, а у третьего - новая коронавирусная инфекция.

Среди инфекционных осложнений зафиксированы следующие: листериозный менингит у одного пациента (после проведения этиотропной терапии получен положительный эффект, пациент получил еще два курса ритуксимаба); опоясывающий лишай, пневмония (n=2), два случая новой коронавирусной инфекции, бронхит, средний отит, остеомиелит надколенника, лабиальная герпесная инфекция (n=2), конъюнктивит, халязионы век (n=2).

При этом инфекционные события возникали только в первые 12 месяцев от старта анти-В-клеточной терапии. Важно отметить, что инфекционные осложнения чаще встречались в первый год терапии, но не были связаны с уровнем иммуноглобулина G или количеством В-лимфоцитов в крови. Несмотря на снижение количества В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулина G, количество инфекционных осложнений, особенно требующих госпитализации, не увеличилось. С заместительной целью внутривенный иммуноглобулин был назначен 11 детям, а 4 ребенка получили его для лечения синдрома активации макрофагов и инфекционных осложнений.

Среди неинфекционных осложнений только у одного пациента наблюдалось миелотоксическое действие в виде развития временного агранулоцитоза без возникновения инфекционных событий. Пациенту вводился колониестимулирующий фактор с положительным эффектом.

Для профилактики развития пневмоцистной пневмонии после ритуксимаба использовались антибактериальные препараты: ко-тримоксазол или азитромицин.

Данные по инфекционной безопасности и степени управляемой иммуносупрессии представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Частота применения средств профилактики, инфекционных событий, уровень В-лимфоцитов и гамма-глобулинов у детей, получавших терапию ритуксимабом.

	Старт РТ (n=48)	Через 1 год от РТ (n=35)	Через 2 года от РТ (n=19)	Через 3 года от РТ (n=8)
Пациенты, получавшие средства профилактики, n (%)	19 (48,0)	18 (51,4) *	11 (57,9) *	6 (75,0) *
Ко-тримоксазол, n (%)	9 (18,8)	6 (17,1) *	2 (10,5) *	1 (12,5) *
Азитромицин, n (%)	0 (0)	1 (2,9) *	1 (5,3) *	0 (0) *
ВВИГ, n (%)	13 (27,1)	15 (42,9) *	9 (47,4) *	6 (75,0) *
Частота инфекционных событий, n (%)	нп	11 (31,4)	3 (15,8) *	2 (25) *
Число пациентов с гипогаммаглобулинемией, n (%)	8 (16,7)	9 (25,7) *	5 (26,3) *	4 (50) *
IgG, г/л, Ме (25%; 75%)	11,7 (8,2;13,9)	8,8 (6,9;10,5) *	7,3 (4,9; 8,3) *	5,9 (3,7; 8,2) *
Число пациентов с деплецией В-лимфоцитов, n (%)	нп	11 (22,9)	8 (42,1) *	2 (25) *
В-лимфоциты, кл/Ул, Ме (25%; 75%)	182 (50;467)	2 (0,0; 20,0) *	112 (0,0; 326,0) *	65 (26,0; 189,0) *

Примечание: ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; нп – неприменимо; РТ - ритуксимаб; * - p для всех параметров > 0,05.

3.3 Оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с волчаночным нефритом

В данный этап исследования было отобрано 25 пациентов (10 мальчиков, 15 девочек), которые имели диагноз СКВ согласно критериям SLICC 2012 года с поражением почек. Все дети получали гормональную и/или цитостатическую терапию, а в дальнейшем получили терапию ритуксимабом в связи с недостаточной эффективностью и/или выраженными побочными эффектами от проводимой ранее терапии. Показания к назначению терапии ритуксимаба аналогичны тем, которые перечислены в главе 3.1. Все пациенты получили хотя бы 1 курс (4 введения) анти-В-клеточной терапии.

В данном этапе исследования клинические и лабораторные данные пациентов оценивались в следующие временные интервалы:

- i) дебют заболевания,
- ii) перед стартом терапии ритуксимабом,
- iii) последний визит - возраст максимально близкий к 18 годам.

Основные характеристики пациентов до старта терапии ритуксимабом были следующими: биопсия почки была проведена у 12 (48%) пациентов с поражением почек, при этом у большинства пациентов был волчаночный нефрит III/IV класса. Низкая скорость клубочковой фильтрации отмечалась у 2 пациентов, при этом они получали гемодиализ в связи с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Все пациенты до ритуксимаба получали стандартное лечение, которое включало циклофосфамид у 15 (60%) пациентов, микофенолата мофетил (ММФ) у 8 (32%) пациентов, азатиоприн у 3 (12%) пациентов, гидроксихлорохин у 12 (48%), пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим переходом на пероральный прием ГКС у всех детей (100%). Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 11 ниже.

Таблица 11 - Характеристика пациентов с ВН в момент дебюта заболевания.

Клинические проявления	n (%)
------------------------	-------

Возраст дебюта, годы, Me (25%; 75%)	13,0 (12,0; 15,0)
Пол, девочки, n (%)	15 (60)
Лихорадка, n (%)	18 (72)
Кожное поражение, n (%)	23 (92)
Поражение слизистых оболочек, n (%)	7 (28)
Алопеция, n (%)	2 (8)
Артрит, n (%)	15 (60)
Поражение ЦНС, n (%)	13 (52)
Плеврит, n (%)	10 (40)
Перикардит, n (%)	8 (32)
Асцит, n (%)	10 (40)
Миокардит, n (%)	4 (16)
Поражение легких, n (%)	5 (20)
Гепатомегалия, n (%)	10 (40)
Спленомегалия, n (%)	3 (12)
Лимфаденопатия, n (%)	4 (16)
Поражение ЖКТ, n (%)	4 (16)
Синдром сухого глаза, n (%)	2 (8)
Кожный васкулит, n (%)	8 (32)
Пальмарная эритема, n (%)	4 (16)
Синдром Рейно, n (%)	2 (8)
Тромбоз, n (%)	4 (16)
Синдром активации макрофагов, n (%)	6 (24)
SELENA-SLEDAI дебют, Me (25%; 75%)	23 (16; 26)
SELENA-SLEDAI дебют, баллы, n (%)	
0-5 баллов	0 (0)
6-10 баллов	2 (8)
11-19 баллов	9 (36)
>20 баллов	14 (56)

Лабораторные данные	n (%)
АНФ позитивность, n (%)	24 (96)
Антитела к ДНК, Ед/мл, Ме (25%; 75%)	150 (48; 237)
Антитела к ДНК, n (%)	20 (80)
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	21 (9; 32)
С-реактивный белок, мг/л, Ме (25%; 75%)	1,7 (0,8; 6,7)
Антифосфолипидные антитела, n (%)	8 (32)
Положительная реакция Кумбса, n (%)	12 (48)
Комплемент, С3, г/л, Ме (25%; 75%)	0,64 (0,44; 1,23)
Комплемент, С4, г/л, Ме (25%; 75%)	0,11 (0,06; 0,38)
Гемоглобин, г/л, Ме (25%; 75%)	98 (91; 121)
Анемия, n (%)	16 (64)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Ме (25%; 75%)	269 (181; 320)
Тромбоцитопения, n (%)	8 (32)
Лейкоциты $\times 10^9$ /л, Ме (25%; 75%)	6,7 (4,5; 9,0)
Лейкопения, n (%)	17 (68)
Протеинурия, n (%)	25 (100)
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	2,4 (1,3; 8,7)
Гематурия, клетки в п/зр, Ме (25%; 75%)	15 (0; 42)
Гематурия, n (%)	16 (64)
Мочевина, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	9,1 (4,2; 11,2)
Креатинин, мкмоль/л, Ме (25%; 75%)	68 (52; 142)
Сниженная СКФ, n (%)	3 (12)
Терминальная ХПН, n (%)	2 (8)
Нефробиопсия, n (%)	12 (48)
Волчаночный нефрит, класс	
II, n (%)	1 (8)
III, n (%)	3 (25)
IV, n (%)	7 (59)

V, n (%)	1 (8)
Терапия	
БМПП	
Циклофосфамид, n (%)	15 (60)
Микофенолата мофетил, n (%)	8 (32)
Азатиоприн, n (%)	3 (12)
Внутривенные ГКС, n (%)	20 (80)
Пероральные ГКС, n (%)	24 (96)
Глюкокортикостероиды, мг/кг, Ме (25%; 75%)	1.0 (0.7; 1.0)
Гидроксихлорохин, n (%)	12 (48)

Примечание: АНФ - антинуклеарный фактор, БМПП - болезнь-модифицирующие противоревматические препараты; СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ХПН - хроническая почечная недостаточность.

Время до старта терапии ритуксимабом составило 7 (3,0; 24,0) месяцев. Первоначальная терапия до ритуксимаба снизила уровень активности заболевания SELENA-SLEDAI на 22% и долю пациентов с активным волчаночным нефритом на 40%. Применение стандартной терапии позволило снизить суточную дозу глюкокортикостероидов на 20%. Уровень антител к двуспиральной ДНК снизился на 76%, но не достиг значительного уровня снижения.

Длительность интервала исследования с терапией ритуксимабом колебалась от 6 месяцев до 3 лет с медианой продолжительности 0,75 (0,2; 2,75) лет. Применение ритуксимаба привело к дальнейшему значимому снижению активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI на 60%, уровня антител к дсДНК на 16%, протеин- и гематурии, СОЭ, нормализации уровня комплемента С4. На фоне терапии ритуксимабом медианная доза ГКС снизилась на 80% от начальной и на 60% за время применения ритуксимаба, увеличилась доля пациентов без глюкокортикостероидной терапии на 36%. У больных улучшалась выделительная функция почек, что проявлялось в повышении СКФ и отказе от заместительной почечной терапии у 2 пациентов, кому это требовалось ранее.

На фоне терапии ритуксимабом увеличилось количество пациентов с волчаночным нефритом, получающих базисную терапию микофенолатом мофетилом, с 14 человек на момент инициации терапии до 18 на конец исследования. Обратная динамика отмечается в применении цитостатической терапии циклофосфамидом: на фоне анти-В-клеточной терапии циклофосфамид был отменен практически у половины из получающих его пациентов (15 чел. - на момент дебюта заболевания, 8 чел. - на фоне терапии ритуксимабом). Также отмечено уменьшение применения азатиоприна (3 чел. на момент дебюта заболевания, 1 чел. - на фоне терапии ритуксимабом). Данные приведены в таблице 12 и на рисунках 6 - 12 ниже.

Таблица 12 - Динамика показателей пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом.

Параметр	СКВ дебют	РТ инициация	p₁	Последний визит	p₂	p₃
SELENA-SLEDAI, баллы, Ме (25%; 75%)	23 (16,0; 26)	18,0 (8,0; 26,0)	0,003	4 (2,0; 8,0)	0,0015	0,000001
АНФ, титр, Ме (25%; 75%)	5120 (1280; 10240)	1280 (240; 3200)	0,345	640 (160; 1280)	0,515	0,0014
Антитела к ДНК, Ед/мл, Ме (25%; 75%)	150 (48; 237)	36 (7,7;148)	0,263	12 (0; 65)	0,05	0,001
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	1,0 (0,5; 3,5)	0,6 (0,3; 3,7)	1,0	0,17 (0; 0,9)	0,05	0,0008
Гематурия, клетки в п/зр., Ме (25%; 75%)	15 (0; 42)	15 (5; 50)	0,170	0 (0; 2,5)	0,088	0,003
Комплемент С4, г/л, Ме (25%; 75%)	0,11 (0,06; 0,4)	0,13 (0,06; 0,24)	0,715	0.16 (0.1; 0.2)	0,042	0,0066
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	21 (9; 32)	17 (9; 26)	0.610	12 (3; 21)	0,023	0,014

Активный ВН, n (%)	25 (100)	15 (60,0)	0.001	8 (32,0)	0,048	0,001
Пациенты, получающие терапию ГКС, n (%)	25 (100)	25 (100)	1.0	16 (64)	0,005	0,004
Глюкокортико - стероиды, мг/кг, Ме (25%; 75%)	1,0 (0,7; 1,0)	0,8 (0,23; 1,0)	0,148	0,2 (0,1; 0,9)	0,001	0,0002

Примечания: ВН - волчаночный нефрит, ГКС - глюкокортикостероиды; p_1 - в сравнении между дебютом заболевания и моментом инициации РТ, p_2 - сравнение между моментом инициации терапии РТ и последним визитом, p_3 - сравнение на протяжении всего исследования.

антитела к ДНК, IU/ml

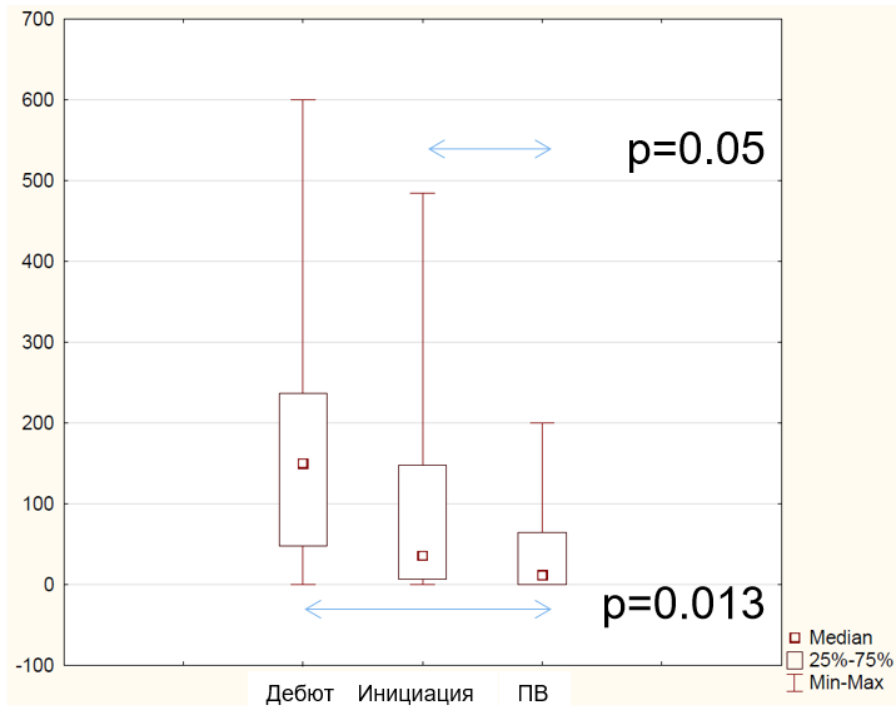


Рисунок 7 – Динамика антител к ДНК у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

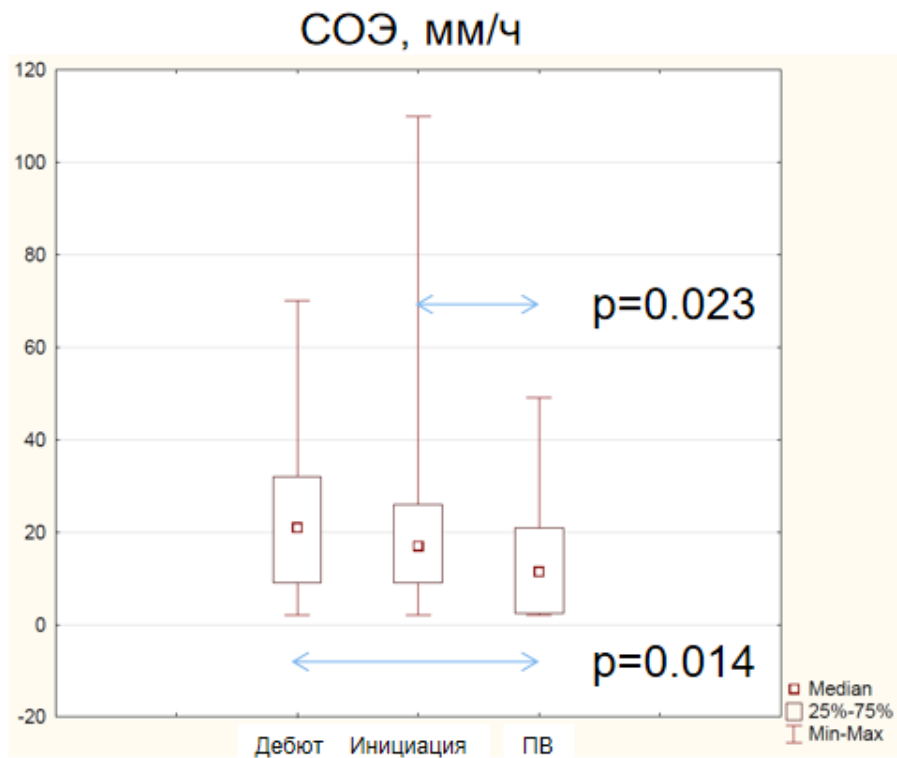


Рисунок 8 – Динамика СОЭ у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

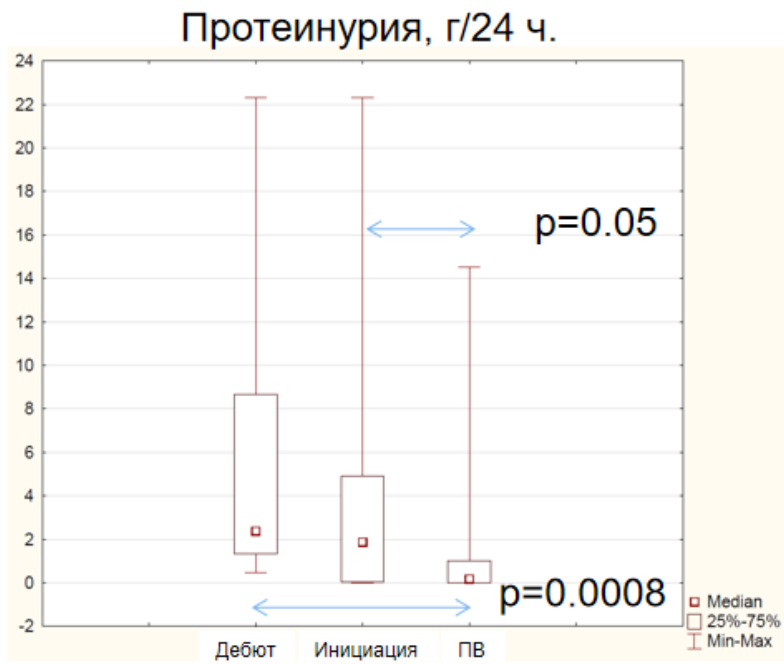


Рисунок 9 – Динамика протеинурии у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

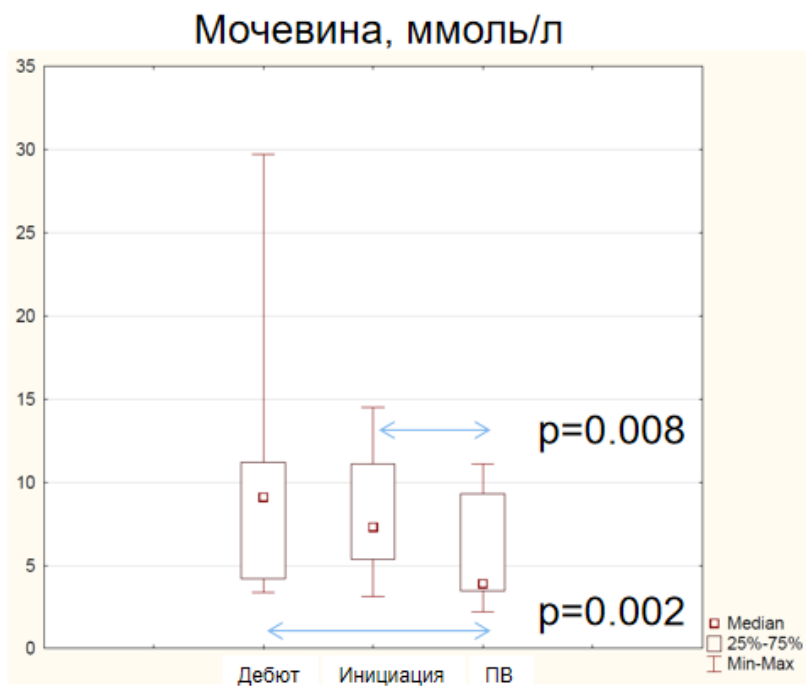


Рисунок 10 – Динамика уровня мочевины у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

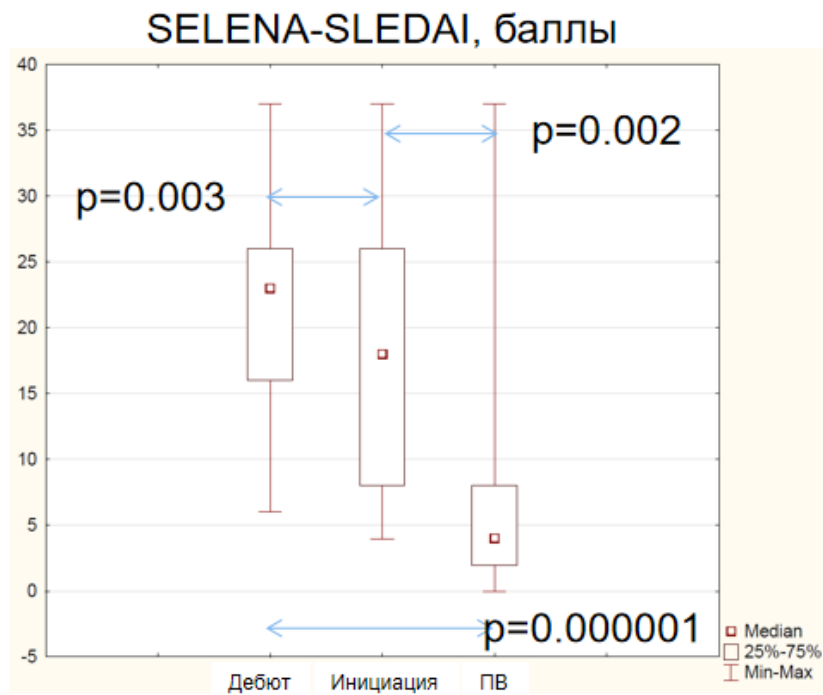


Рисунок 11– Динамика активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

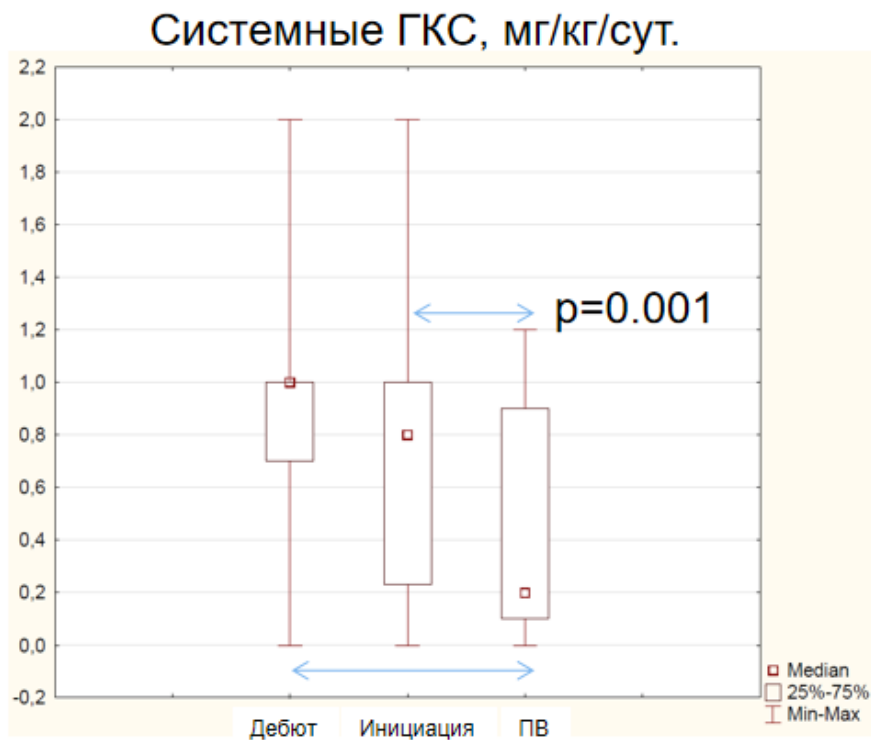


Рисунок 12 – Динамика дозы системных глюкокортикостероидов у пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом

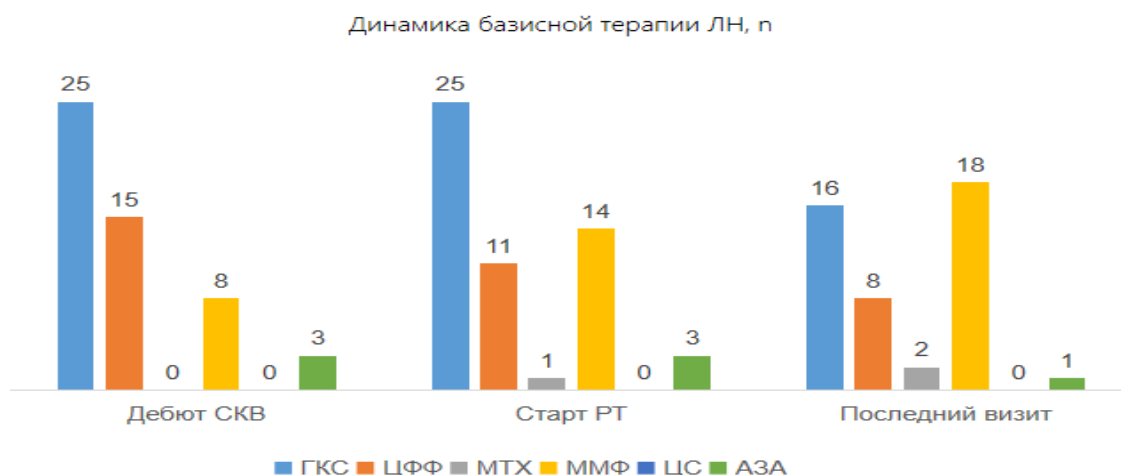


Рисунок 13 - Динамика терапии ГКС и БМПП у детей с волчаночным нефритом на фоне терапии ритуксимабом.

Примечание: АЗА - азатиоприн, ГКС - глюкокортикостероиды, ММФ - микофенолата мофетил, МТХ - метотрексат, ЦС - циклоспорин, ЦФФ - циклофосфамид

3.4 Оценка эффективности терапии ритуксимабом при раннем и позднем его назначении

В данный этап были отобраны 35 пациентов с установленным диагнозом СКВ (8 мальчиков и 27 девочек), которые получали терапию ритуксимабом, информация о которых была включена в последующий анализ. У всех пациентов этой подгруппы стандартная терапия не имела достаточной эффективности, имелась высокая активность заболевания или стероидная токсичность/дозозависимый эффект от ГКС.

Диагноз у всех пациентов устанавливался согласно критериям SLICC, перечисленным выше. Индекс повреждения рассчитывался с помощью Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index [59]. Ритуксимаб назначался по схеме, указанной в пункте 3.1.

Все пациенты были разделены на две группы: раннее начало терапии ритуксимабом (менее 6 мес. от дебюта заболевания) - РТР и позднее начало терапии ритуксимаба – ПТР (более одного года от старта терапии). Блок-схема исследования представлена ниже на рисунке 13.

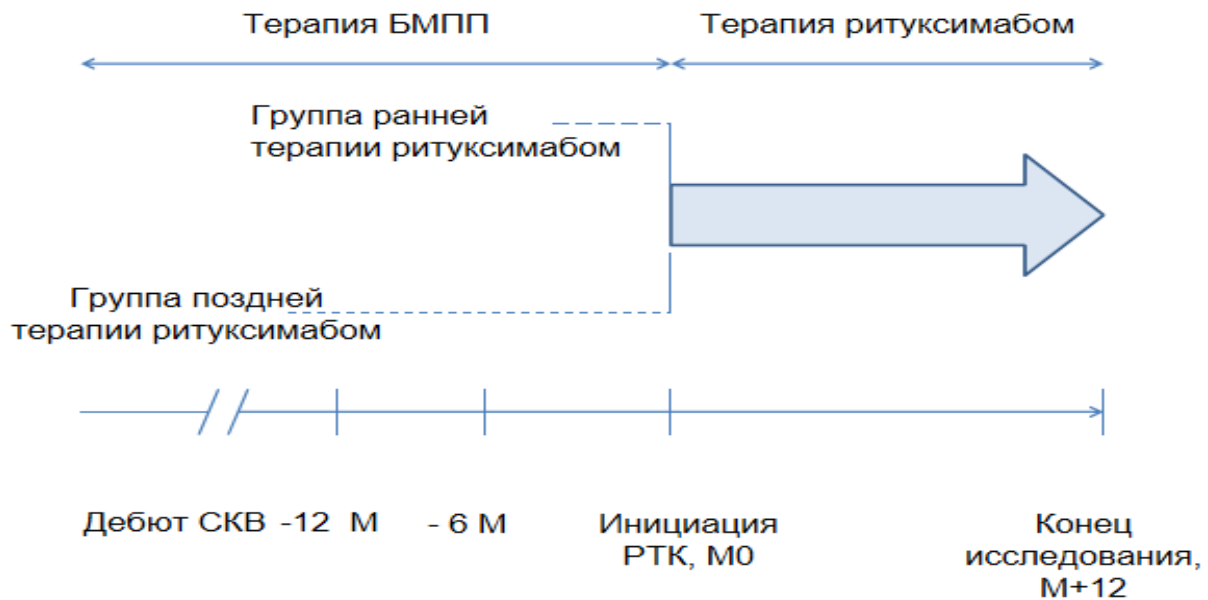


Рисунок 14 - Блок-схема исследования

Примечание к рисунку 13: БМПП - болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, РТК - ритуксимаб, -12 М - 12 месяцев до старта терапии ритуксимабом, -6 М - 6 месяцев до старта терапии ритуксимабом, М+12 - 12 месяцев после инициации терапии ритуксимабом

У каждого пациента в этом исследовании оценивалась динамика параметров в следующие временные интервалы:

- i) начало заболевания,
- ii) исходный уровень - перед стартом терапии ритуксимаба,
- iii) в конце исследования - через 12 месяцев от старта терапии.

Оценивались демографические признаки: пол, возраст дебюта, лабораторные данные: уровни антинуклеарных антител, антител к ДНК, С3, С4 компоненты системы комплемента, общий анализ крови, СОЭ, СРБ, мочевины,

креатинина, сывороточного белка и альбумина, протеинурия, наличие лейкоцитурии и гематурии; индекс активности системной красной волчанки (SLEDAI), индекс повреждения и стадия активности волчаночного нефрита, уровень В-клеток и IgG, часть пациентов, достигнувшей ремиссии СКВ; сопутствующее лечение: доля пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами (включая среднюю дозу), небиологическими БМПП; а также неблагоприятные события, возникшие во время терапии РТ [1,13,79].

Характеристика больных в дебюте заболевания.

Обследуемая выборка состояла из 8 мальчиков (23%) и 27 девочек (77%). Достоверных различий в клинических и лабораторных параметрах между группами с ранней и поздней терапией ритуксимабом выявлено не было, за исключением более высокого уровня SLEDAI в группе раннего назначения ритуксимаба - 23 (16; 26) по сравнению с группой позднего - 14 (11; 19) баллов ($p=0,012$), а также распространенности больных с высокой активностью заболевания (IV степень по SLEDAI) – 63% против 21% ($p=0,043$). У пациентов из группы ранней терапии ритуксимабом чаще встречались плеврит: 44% против 16% ($p=0,068$), перикардит: 38% против 11% ($p=0,058$), асцит: 25% против 5% ($p=0,07$) и синдром активации макрофагов: 25% против 5% ($p=0,096$) с пограничным уровнем значимости.

Время до начала применения ритуксимаба от начала СКВ различалось в группах: 3 (2; 6) мес при раннем старте терапии ритуксимабом и 22 (14; 36) мес ($p=0,00001$) - при позднем. У пациентов с ранней терапией ритуксимабом все также имелись более высокий уровень активности SELENA-SLEDAI, уровни лейкоцитов и более высокая доза получаемой гормональной терапии. Также у пациентов из группы ранней терапии ритуксимабом наблюдались более высокий процент пациентов, имеющих АНФ-позитивность и титр АНФ, более низкая пограничная значимость С3 и С4-компонентов системы комплемента. Не было различий в доле пациентов с волчаночным нефритом и небиологическим лечением болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами. Исходные характеристики в обеих группах приведены в таблице 13.

Таблица 13 - Исходные характеристики пациентов с СКВ с ранним и поздним стартом терапии ритуксимабом.

Параметр	РТР (n=16)	ПТР (n=19)	значение p
АНФ-позитивность, n (%)	15 (94)	13 (68)	0,075
Уровень АНФ, титр, Ме (25%;75%)	1280 (1000; 2560)	320 (0; 5120)	0,077
Антитела к ДНК, n (%)	9 (56)	12 (63)	0,678
Антитела к ДНК,Ед/мл (25%; 75%)	19,0 (0; 81)	46 (6; 158)	0,231
Гипокомплементемия, n (%)	9/13 (69)	7/11 (64)	0,772
Комплемент С3, г/л, Ме (25%;75%)	0,57 (0,4; 0,8)	0,85 (0,7; 1,1)	0,059
Комплемент С4, г/л, Ме (25%;75%)	0,10 (0,06; 0,14)	0,19 (0,10; 0,24)	0,075
Гемоглобин, г/л, Ме (25%;75%)	108 (91; 131)	115 (108; 128)	0,578
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (25%; 75%)	270 (140; 305)	246 (193; 273)	0,606
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (25%; 75%)	8,4 (5,7; 13,5)	5,1 (3,7; 8,3)	0,035
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	13 (5; 22)	12 (6; 22)	0,921
SELENA-SLEDAI в момент инициации РТ, баллы, Ме (25; 75%)	22 (15; 26)	10 (6; 16)	0,003
SELENA-SLEDAI в момент инициации РТ, степень			
0 степень, n (%)	0 (0)	1 (5)	0,074
I степень, n (%)	0 (0)	3 (16)	

II степень, n (%)	3 (19)	7 (37)	
III степень, n (%)	4 (25)	5 (26)	
IV степень, n (%)	9 (56)	3 (16)	
Уровень повреждения	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,616
Пациенты с активным ВН, n (%)	7 (44)	6 (32)	0,458
Протеинурия, г/24ч, Me (25%; 75%)	1,9 (0,5; 6,0)	0,4 (0; 3,8)	0,463
Мочевина, ммоль/л, Me (25%;75%)	5,8 (4,9; 8,5)	4,6 (3,7; 5,9)	0,077
Креатинин, мкмоль/л, Me (25%; 75%)	57 (52; 60)	62 (55; 75)	0,160
Глюкокортикостероиды, мг/кг, Me (25%;75%)	1,0 (0,6; 1,0)	0,3 (0,2;0,8)	0,027

Примечания: АНФ - антинуклеарный фактор, ВН - волчаночный нефрит, РТР - ранняя терапия ритуксимабом, ПТР - поздняя терапия ритуксимабом

Характеристики пациентов в конце исследования.

Через 12 месяцев лечения наблюдались существенные различия в основных результатах лечения в обеих группах, за исключением более высокого уровня тромбоцитов в группе РТР (рис. 2). В группе РТР наблюдалась более высокая частота пациентов с активным волчаночным нефритом (31% против 11%), но данные были недостоверными ($p=0,150$).

В первой группе у 9 пациентов отмечалась очень высокая активность заболевания (SLEDAI IV) на момент старта ритуксимаба, через год от старта терапии большая часть пациентов ($n=6$) достигла низкой степени активности заболевания (SLEDAI I), 1 пациент достиг ремиссии, 2 пациента достигли средней степени активности заболевания (SLEDAI II). Среди детей с высокой степенью активности заболевания ($n=4$) на момент старта анти-В-клеточной терапии в конце исследования 2 пациента достигли ремиссии, 2 пациента достигли низкой степени активности. Уровень SLEDAI у 3 детей со средней степенью активности также улучшился: 2 из них достигли ремиссии, 1 - низкой степени активности.

В группе с поздним назначением ритуксимаба высокая степень активности была у 3 детей, на момент окончания исследования 2 из них достигли низкой степени активности, 1 - ремиссии. Среди детей со SLEDAI III ($n=5$) 2 пациента достигли ремиссии и 2 - низкой степени активности, у 1 ребенка отмечалось ухудшение в виде нарастания активности заболевания до очень высокой. У детей со средней степенью активности ($n=7$) у 1 ребенка не произошло изменения уровня активности, большая часть ($n=4$) достигли низкой степени активности и 2 ребенка достигли ремиссии. В подгруппе детей с низкой активностью ($n=3$) у 1 ребенка не произошло улучшение, 1 ребенок достиг ремиссии, а активность 1 ребенка выросла до средней степени активности.

Также в группе с поздним назначением ритуксимаба у одного ребенка активность заболевания была равна 0, и за время терапии ритуксимабом не отмечалось ее нарастания.

Основными преимуществами РТР были: более короткое время достижения низкой суточной дозы глюкокортикостероидов ($<0,2$ мг/кг) — 1,2 (0,9; 1,4) года

по сравнению с 2,8 (2,3; 4,0) года ($p=0,000001$) и более высокая вероятность достижения низкой дозы ГКС (тест LogRank $p=0,00015$; HR=57,8 (95%ДИ: 7,2; 463,2), $p=0,00001$) и ремиссии (SLEDAI=0; тест LogRank $p=0,021$; HR=37,6 (95%ДИ: 4,45) ; 333,3), $p=0,00001$). Данные приведены в таблице 14 и рисунках 14-20 ниже.

Таблица 14 - Характеристики пациентов с СКВ с ранним и поздним назначением РТК в конце исследования.

Параметр	РТР (n=16)	ПТР (n=19)	значе ние p
АНФ позитивность, n (%)	10 (63)	10 (53)	0,557
Уровень АНФ, титр, Ме (25%;75%)	320 (160; 3200)	400 (80; 2560)	0,620
Антитела к ДНК, n (%)	1 (6)	5 (26)	0,112
Антитела к ДНК, Ед/мл (25%; 75%)	5,3 (0; 12)	9 (0; 21)	0,451
Гипокомплементемия, n (%)	2/10 (20,0)	3/11 (27,3)	0,696
Комплемент С3, г/л, Ме (25%;75%)	0,91 (0,7; 1,2)	1,22 (0,9; 1,3)	0,185
Комплемент С4, г/л, Ме (25%;75%)	0,18 (0,1; 0,3)	0,19 (0,1; 0,3)	0,961
Гемоглобин, г/л, Ме (25%;75%)	133 (130; 139)	130 (110; 134)	0,092
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	294 (267; 319)	232 (212; 260)	0,004
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	5,1 (4,5; 6,8)	5,2 (3,9; 6,1)	0,659
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	3 (2; 20)	7 (2; 16)	0,535
SELENA-SLEDAI, баллы, Ме (25; 75%)	2 (0; 4)	2 (0; 6)	1,0
SELENA-SLEDAI, степень			
0 степень, n (%)	5 (31)	7 (37)	0,571
I степень, n (%)	9 (56)	7 (37)	
II степень, n (%)	2 (13)	4 (21)	

III степень, n (%)	0 (0)	0 (0)	
IV степень, n (%)	0 (0)	1 (5)	
Индекс повреждения	1 (0; 1)	1 (0; 2)	0,874
Пациенты с активным ВН, n (%)	4/13 (31)	2 (11)	0,150
Протеинурия, г/24ч., Me (25%; 75%)	0,3 (0; 0,4)	0,07 (0;0,17)	0,427
Мочевина, ммоль/л, Me (25%; 75%)	3,7 (3,0; 4,6)	3,7 (3,2; 4,7)	0,605
Креатинин, ммоль/л, Me (25%; 75%)	57 (54; 67)	63 (58; 67)	0,187
Глюкокортикостероиды, мг/кг, Me (25%; 75%)	0,1 (0,08; 0,16)	0,1 (0,06; 0,2)	0,842
Пациенты, получающие преднизолон ≤ 0.2 мг/кг, n (%)	14 (88)	17 (90)	0,855
Время до снижения дозировки преднизолона ≤ 0.2 мг/кг, годы, Me (25%; 75%)	1,2 (0,9; 1,4)	2,8 (2,3; 4,0)	0,000001
Безопасность			
Нежелательные явления, n (%)			
Не зафиксированы, n (%)	13 (82)	16 (84)	0,707
Серьезные нежелательные явления, n (%)	1 (6)	2 (11)	
Частые респираторные инфекции, n (%)	1 (6)	0 (0)	
Локальные инфекции, n (%)	1 (6)	1 (5)	
Профилактика ко-тримоксазола, n (%)	9 (56)	9 (47)	0,716
IgG уровень, г/л, Me (25%; 75%)	9,3 (4,1; 9,7)	8,3 (6,4;12,3)	0,676
Гипоглобулинемия, n (%)	9/11 (82)	7/10 (70)	0,034

Деплеция В-лимфоцитов, n (%)	10/10 (100)	5/8 (63)	0,034
Внутривенный иммуноглобулин, n (%)	8 (50)	7 (37)	0,433

Примечания: АНФ - антинуклеарный фактор, ВН - волчаночный нефрит, РТР - ранняя терапия ритуксимабом, ПТР - поздняя терапия ритуксимабом

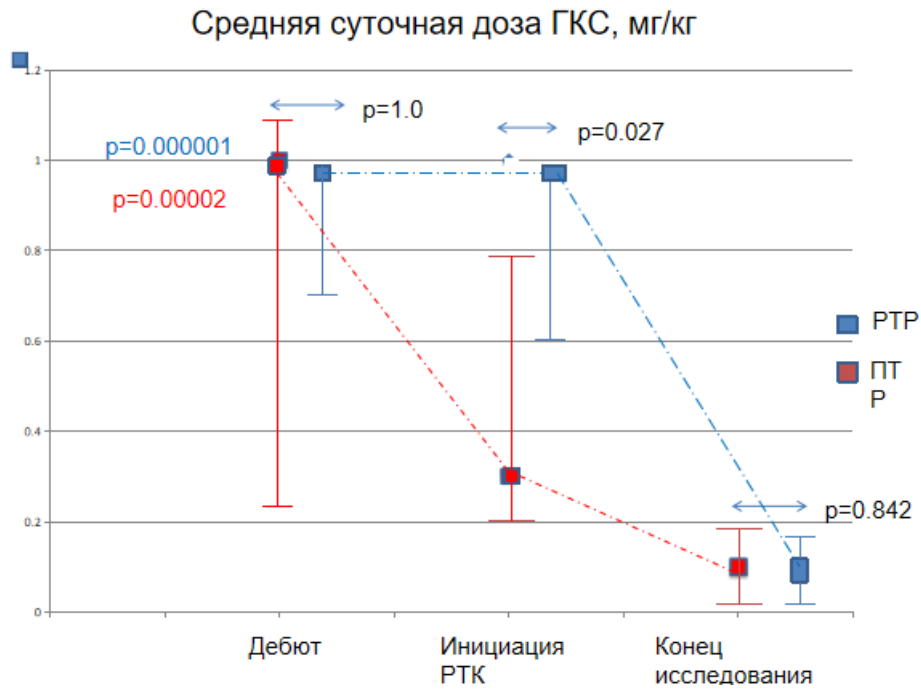


Рисунок 15 - Динамика дозы системных глюкокортикостероидов у пациентов в двух группах

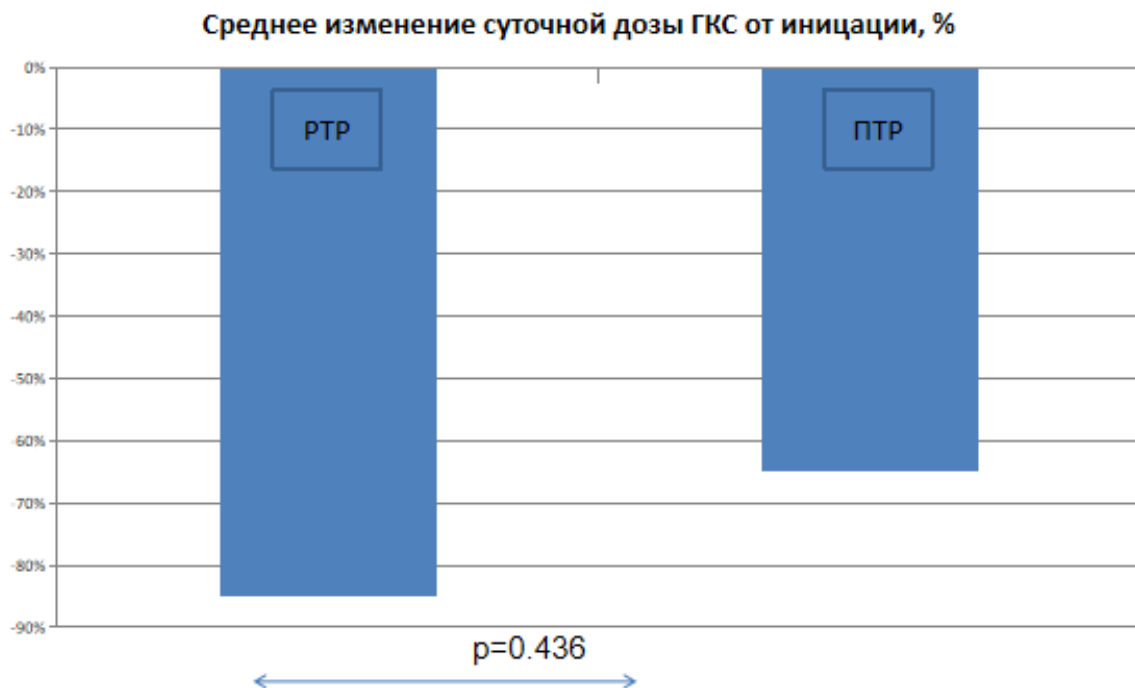


Рисунок 16 - Среднее изменение суточной дозы системных глюкокортикостероидов в % в двух группах

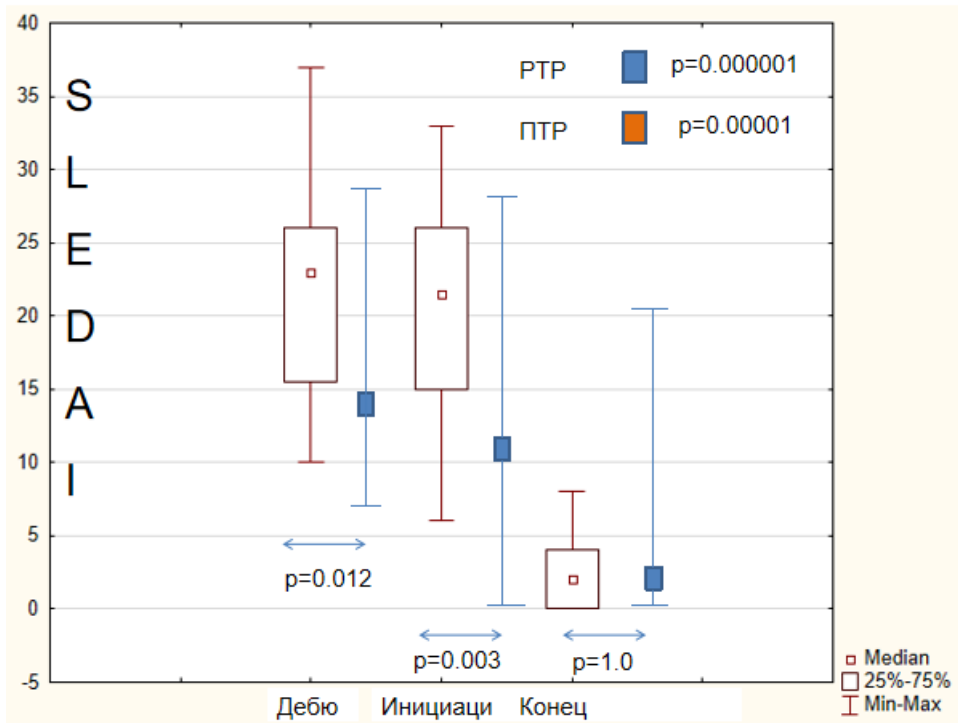


Рисунок 17 - Динамика изменений активности заболевания по шкале SLEDAI в двух группах

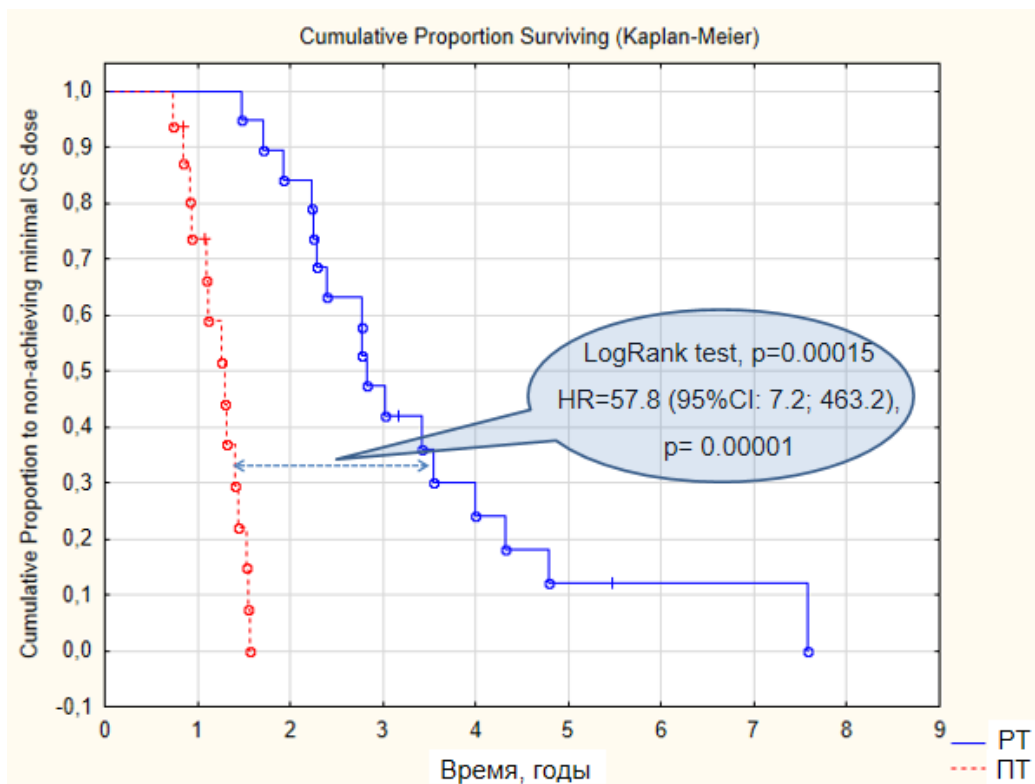


Рисунок 18 - График вероятности достижения низкой дозы ГКС в двух группах

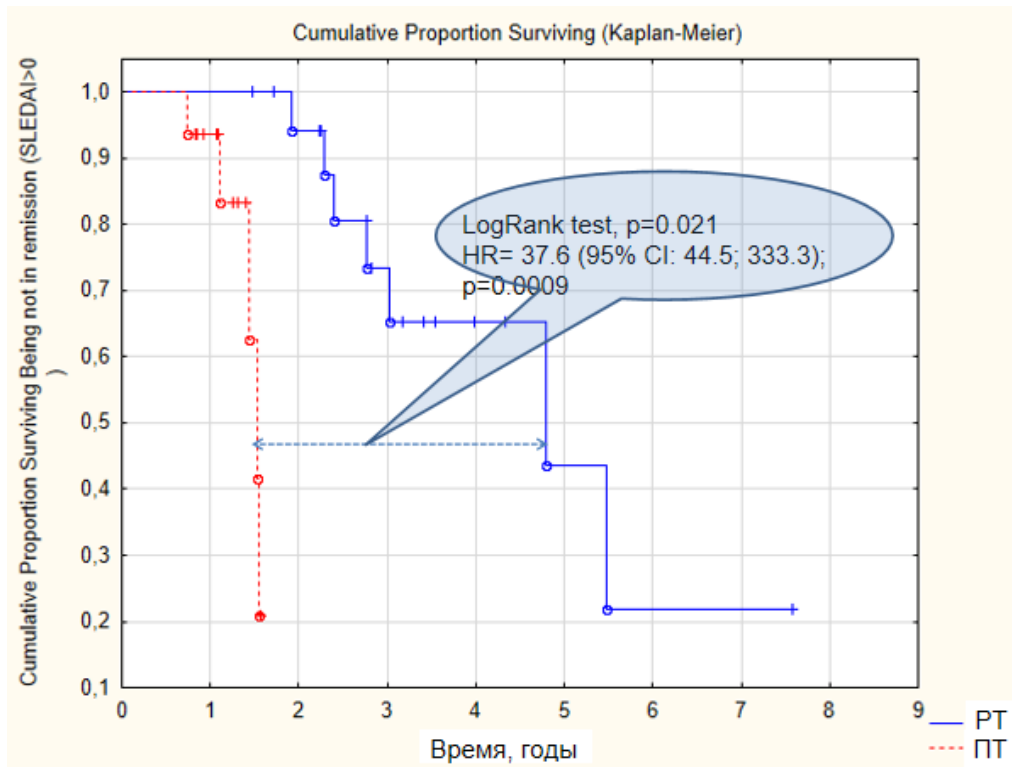


Рисунок 19 - График вероятности достижения полной ремиссии (SLEDAI = 0) в двух группах

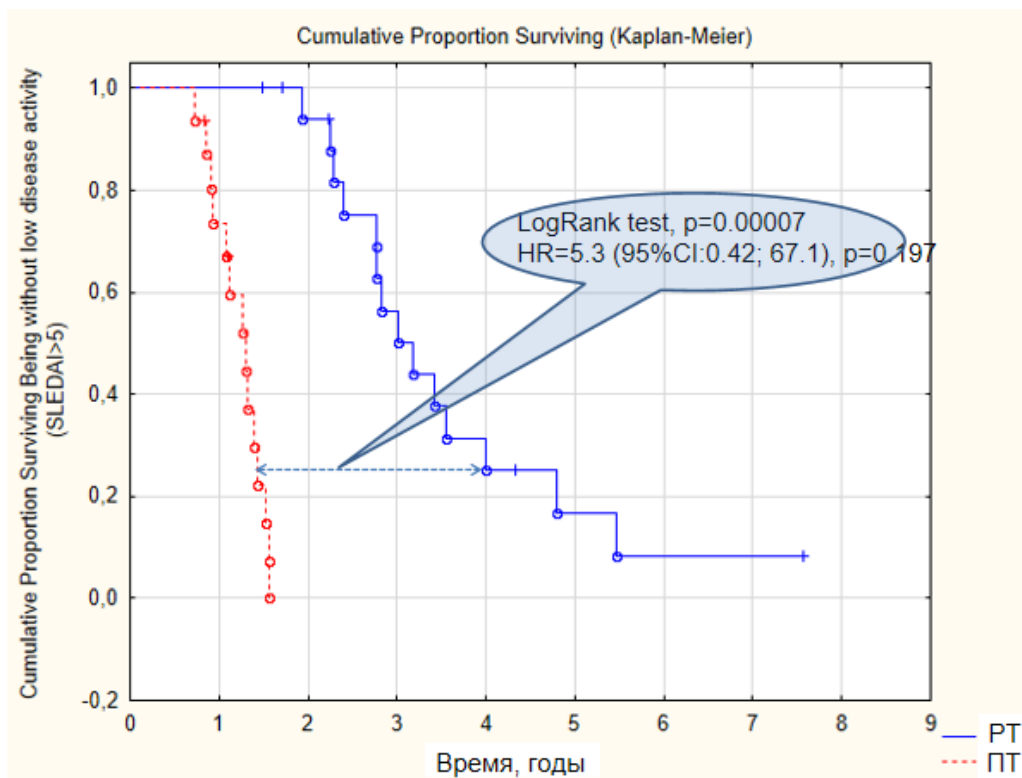


Рисунок 20 - График вероятности достижение низкой степени активности заболевания (SLEDAI ≤ 5)

SELENA-SLEDAI в конце исследования

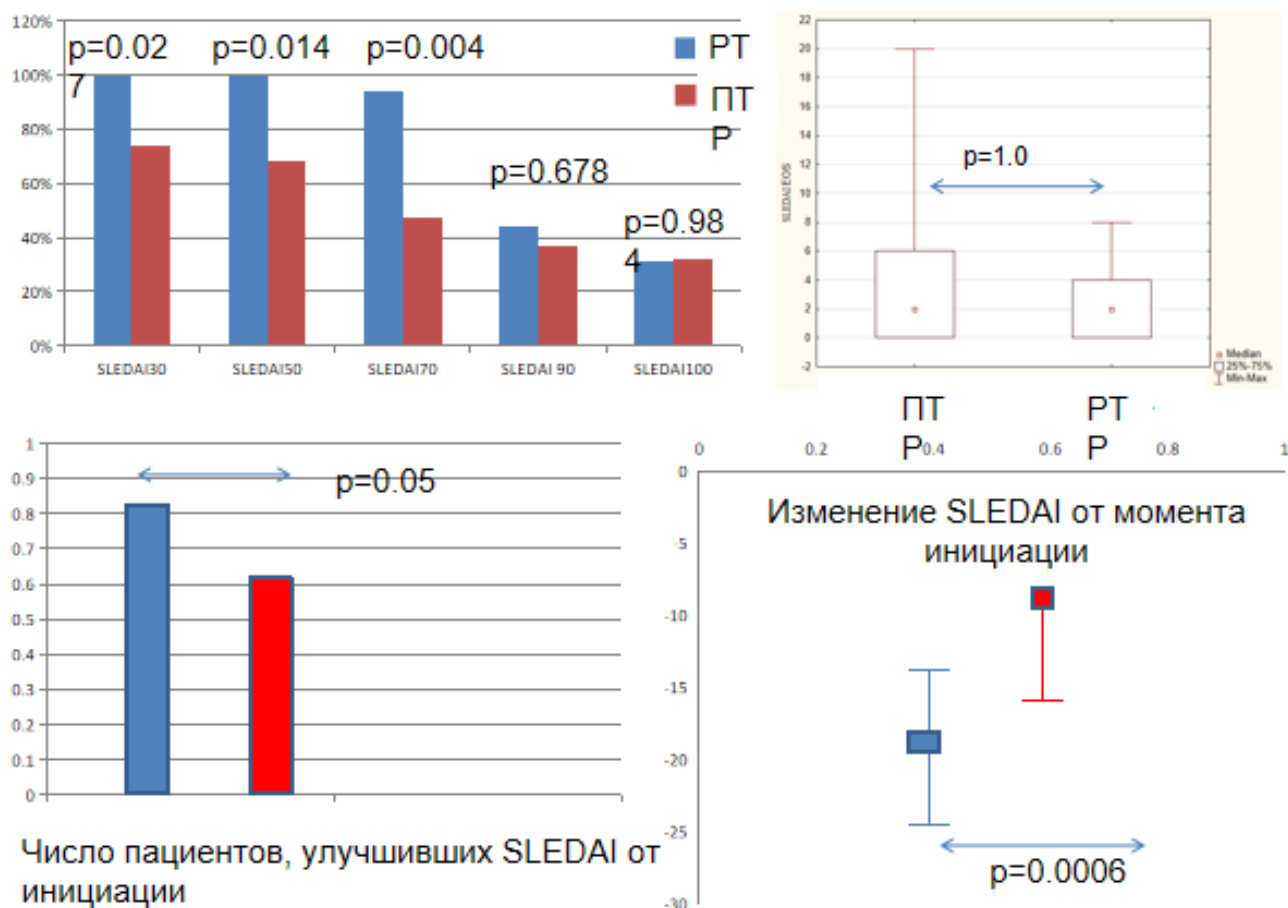


Рисунок 21 - Динамика изменений активности по шкале SELENA-SLEDAI в двух группах

Примечания: РТР - ранняя терапия ритуксимабом, ПТР - поздняя терапия ритуксимабом.

Безопасность терапии ритуксимабом.

В течение 12-месячного курса ритуксимаба не наблюдалось различий в отношении нежелательных явлений, включая тяжелые нежелательные явления. Почти половина всех пациентов получали профилактический курс котримоксазола. Уровень IgG был одинаковым в обеих группах, но у пациентов с ранней инициацией ритуксимаба часто наблюдался низкий уровень IgG (<4,5 г/л), и у большей части пациентов с ранней терапией ритуксимабом наблюдалось истощение В-клеток. Число пациентов, получавших заместительную терапию ВВИГ, было одинаковым в обеих группах.

3.5 Сравнение эффективности терапии ритуксимабом со стандартной терапией

В данный этап исследования было включено 79 детей, которые были разделены на 2 группы. Первая группа - дети, получившие ритуксимаб (n=19), вторая группа - дети, получавшие стандартную цитостатическую терапию, без применения генно-инженерных биологических препаратов (n=60). У всех детей диагноз системной красной волчанки был установлен в соответствии с критериями SLICC 2012 года. У пациентов, заболевших ранее, диагноз пересматривался, и отбирались только пациенты, соответствовавшие этим критериям. Ритуксимаб назначался по стандартной схеме, указанной в пункте 3.1.

У пациентов из основной группы анти-В-клеточная терапия была инициирована в первые 6 месяцев от дебюта заболевания, срок наблюдения составил не менее одного года от момента старта данной терапии. Пациенты из группы сравнения получали стандартную терапию, которая в себя включала использование системных глюкокортикостероидов, применение гидроксихлорохина и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, таких как микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин. Срок наблюдения пациентов из данной группы также составлял не менее 1 года от старта терапии.

Оценку основных характеристик пациентов проводили в момент инициации терапии ритуксимабом или стандартной терапии и далее через 12 мес. В каждой временной точке оценивались лабораторные показатели (клеточный состав крови, иммунологические тесты, оценка белкового обмена, почечного поражения при его наличии), суточная доза получаемых ГКС, подсчет активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI. В контрольной точке также оценивали скорость и процент снижения лабораторных показателей, активности заболевания и дозы ГКС на протяжении времени обследования. Была проведена оценка длительности получаемой терапии ГКС и циклофосфамидом, а также оценивались показания

для продолжения терапии в случае их длительного назначения в связи с риском развития нежелательных явлений на фоне данной терапии.

Была проведена оценка основных демографических, клинических и лабораторных данных в выделенных группах в начальной точке исследования - инициация терапии.

Характеристика пациентов на момент начала терапии.

Выделенные группы статистически значимо не различались по полу. Пациенты, получавшие ритуксимаб, в момент установки диагноза были статистически значимо взрослее по сравнению с пациентами группы сравнения. У них также статистически значимо чаще отмечались поражение слизистых оболочек, тенденция к более частому развитию плеврита, пальмарной эритемы, поражения ретикулоэндотелиальной системы в виде лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, поражения ЦНС (миелит, цереброваскулит, нейроваскулит зрительного нерва, лейкоэнцефалит, менингоэнцефалит в сочетании с субдуральной гематомой намета мозжечка, энцефалорадикулополинейропатия, сенсорная полинейропатия, судорожный синдром на фоне цереброваскулита). Частота синдрома активации макрофагов была также статистически значимо выше в группе детей, получивших ритуксимаб.

Среди лабораторных данных, оцениваемых при поражении почек у пациентов основной группы, отмечался более высокий уровень протеинурии, повышение продукта азотистого обмена - мочевины, снижение скорости клубочковой фильтрации по Шварцу. Таким образом, у детей, получивших терапию ритуксимабом, отмечалось более выраженное нарушение почечных функций.

Среди других лабораторных данных в группе пациентов, получавших анти-В-клеточную терапию, чаще отмечалась лимфопения, имелась тенденция к более высокому содержанию волчаночного антикоагулянта и большая частота развития антифосфолипидного синдрома, а также отмечался более высокий уровень антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

Активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, а также доля детей с более высоким индексом активности СКВ были статически значимо выше в группе, получавших анти-В-клеточную терапию. Пациенты группы сравнения статистически значимо чаще получали БМПП, отличные от циклофосфида. Характеристика детей из двух групп на момент инициации терапии представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Характеристика наблюдаемых пациентов на момент начала анти-В-клеточной и стандартной терапии.

Параметры	Ритуксимаб (n=19)	Стандартная терапия (n=60)	p
Демографические признаки			
Пол, мужской, n (%)	4 (21)	11 (18)	0,749
Возраст дебюта, годы, Me (25%; 75%)	14 (12; 16)	12 (10; 14)	0,035
Клинические характеристики			
Вовлечение кожи, n (%)	18 (95)	50 (83)	0,257
Вовлечение слизистых оболочек, n (%)	8 (58)	16 (27)	0,203
Алопеция, n (%)	3 (16)	16 (27)	0,334
Артрит, n (%)	15 (78)	42 (70)	0,449
Плеврит, n (%)	6 (32)	8 (12)	0,070
Перикардит, n (%)	5 (26)	8 (12)	0,184
Асцит, n (%)	3 (16)	3 (5)	0,122
Миокардит, n (%)	2 (11)	7 (12)	0,856
Вовлечение ЦНС, n (%)	9 (47)	13 (22)	0,030
Спленомегалия, n (%)	5 (26)	12 (20)	0,560
Гепатомегалия, n (%)	9 (47)	14 (23)	0,045
Лимфаденопатия, n (%)	8 (42)	10 (17)	0,022
Вовлечение легких, n (%)	3 (16)	3 (5)	0,122
Пальмарная эритема, n (%)	5 (26)	5 (8)	0,040
Ливедо, n (%)	3 (16)	5 (8)	0,348

Лихорадка, n (%)	11 (58)	32 (53)	0,728
Тромбоз, n (%)	1 (5)	3 (5)	0,964
САМ, n (%)	4 (21)	1 (2)	0,003
Вовлечение почек			
Нефрит, n (%)	8 (42)	17 (28)	0,081
Биопсия почек, n (%)	3/8 (38)	7/17 (42)	0,670
Класс нефрита			
I, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,700
II, n (%)	0 (0)	0 (0)	
III, n (%)	1/3 (33)	3/7 (43)	
IV, n (%)	2/3 (67)	3/7 (43)	
V, n (%)	0 (0)	1/7 (14)	
Гематурия, n (%)	8/8 (100)	17/17 (100)	1,000
Протеинурия, n (%)	8/8 (100)	17/17 (100)	1,000
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	0,31 (0; 0,93)	0,1 (0,0; 0,3)	0,154
Протеинурия, г/24ч., Ме (25%; 75%)	0,49 (0,12; 1,2)	0,17 (0,0; 0,3)	0,046
Мочевина, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	5,8 (4,8; 9,6)	4,2 (3,5; 5,5)	0,003
Креатинин, мкмоль/л, Ме (25%; 75%)	58 (52; 94)	59 (54; 70)	0,856
СКФ, мл/1,73 м ² , Ме (25%; 75%)	131 (72,0; 151)	130 (115; 147)	0,077
Сниженная СКФ, n (%)	3 (16)	2 (3)	0,052
Диализ, n (%)	0 (0)	1 (2)	0,493
Лабораторные данные			
АНФ позитивность, n (%)	19 (100)	52 (87)	0,094

Уровень АНФ, титр, Ме (25%; 75%)	1920 (1280; 5120)	2560 (640; 10240)	0,859
Повышенные антитела к дсДНК, n, (%)	15 (79)	43 (72)	0,532
Антитела к дсДНК, ед/мл, Ме (25%; 75%)	102 (12; 150)	63 (14; 237)	0,975
Положительная проба Кумбса, n, (%)	11/16 (69)	15/34 (44)	0,104
Гипокомплементемия, n (%)	11/14 (79)	15/30 (50)	0,073
Комплемент С3, г/л, Ме (25%; 75%)	0,64 (0,35; 1,0)	0,84 (0,74; 0,94)	0,170
Комплемент С4, г/л, Ме (25%; 75%)	0,1 (0,05; 0,17)	0,12 (0,1; 0,24)	0,610
Анемия, n (%)	12 (63)	31/59 (52,5)	0,418
Гемоглобин, г/л, Ме (25%; 75%)	111 (98; 129)	111 (100; 126)	0,865
Тромбоцитопения, n (%)	9 (47)	18 (30)	0,118
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	232 (189; 285)	269 (178; 328)	0,454
Лейкопения, n (%)	11 (58)	23 (38)	0,134
Лейкоциты 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	5,3 (4,2; 11,1)	5,4 (4,2; 8,3)	0,526
Лимфопения, n (%)	6 (33)	6 (10)	0,023
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	21 (8; 31)	18 (5; 37)	0,766
СРБ, мг/л, Ме (25%; 75%)	0,7 (0; 2,0)	1,0 (0,2; 3,7)	0,841
Активность СКВ			
Уровень SLEDAI, баллы, Ме (25%; 75%)	22 (13; 26)	12 (9; 17)	0,002
Уровень SLEDAI, степень			
0, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,005
I, n (%)	0 (0)	5 (8)	
II, n (%)	3 (16)	20 (33)	
III, n (%)	5 (26)	25 (42)	

IV, n (%)	11 (58)	10 (17)	
Терапия			
Внутривенное введение ГКС (пульс-терапия), n (%)	15 (79)	22 (37)	0,002
ГКС, мг/кг, Ме (25%; 75%)	1,0 (0,7; 1,0)	1,0 (0,4; 1,0)	0,854
Гидроксихлорохин, n (%)	9 (47,4)	35/58 (60,3)	0,321
Небиологическая терапия: БМПП, n (%)	11 (58)		
Циклофосфамид, n (%)	5 (26)	23 (38)	0,340
Другие БМПП, n (%)	6 (32)	43 (72)	0,002
Микофенолата мофетил, n (%)	2 (11)	20 (33)	0,054
Азатиоприн, n (%)	2 (11)	6 (10)	0,779
Циклоспорин, n (%)	0 (0)	2 (3)	0,421
Метотрексат, n (%)	2 (11)	10 (18)	0,516

Примечания: АНФ - антинуклеарный фактор; БМПП - болезнь-модифицирующие противоревматические препараты; ГКС - глюкокортикостероиды; дсДНК - двуспиральная ДНК; САМ - синдром активации макрофагов; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ЦНС - центральная нервная система.

Характеристика пациентов через 1 год от инициации терапии.

В конце исследования (спустя год от старта терапии) не отмечено статически значимых различий среди основных показателей, кроме тенденции к более высокому уровню гемоглобина; меньшей доли больных с положительными антителами к двуспиральной ДНК и низким уровнем комплемента в группе пациентов, получивших ритуксимаб. Статистически значимой разницы в степени активности заболевания между двумя группами не отмечалось.

Однако при этом, в группе детей, получавших анти-В-клеточную терапию, отмечалось более выраженное снижение активности по шкале SELENA-SLEDAI и протеинурии через 12 месяцев наблюдения. Различия были статистически значимы по сравнению с группой детей, не получавших ритуксимаб. Данный результат был достигнут без увеличения дозы системных глюкокортикостероидов, что показывает эффективность терапии ритуксимабом, так как исходно пациенты этой группы имели статистически значимо более высокую активность заболевания, а через 12 месяцев терапии значимых различий в показателях активности не было выявлено.

Характеристика пациентов в конце исследования представлена в таблице 16. Динамика основных показателей в двух группах на фоне терапии представлена в таблице 17.

Таблица 16 - Характеристика наблюдаемых пациентов в конце исследования (через 12 мес.).

Параметры	Ритуксимаб (n=19)	Стандартная терапия (n=60)	p
<i>Лабораторные данные</i>			
АНФ позитивность, n (%)	16 (84)	42 (70)	0,222
Уровень АНФ, титр, Ме (25%; 75%)	640 (320; 2560)	640 (160; 2560)	0,849
Повышенные антитела к дсДНК, n (%)	3 (16)	26 (43)	0,079
Антитела к дсДНК, ед/мл, Ме (25%; 75%)	5,1 (0; 12,0)	7,4 (0,59; 57,4)	0,166
Гипокомплементемия, n (%)	3 (16)	25 (42)	0,098
Комплемент С3, г/л, Ме (25%; 75%)	0,92 (0,81; 1,06)	1,07 (0,72; 1,4)	0,409
Комплемент С4, г/л, Ме (25%; 75%)	0,19 (0,14; 0,27)	0,17 (0,12; 0,25)	0,594
Гемоглобин, г/л, Ме (25%; 75%)	133 (127; 138)	124 (111; 133)	0,060
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	276 (240; 306)	269 (215; 335)	0,712
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (25%; 75%)	4,9 (4,4; 5,8)	5,5 (4,5; 6,5)	0,252
СОЭ, мм/ч, Ме (25%; 75%)	6 (2; 20)	7 (2; 18)	0,365
<i>Активность СКВ</i>			
Активность SELENA-SLEDAI, баллы, Ме (25; 75%)	3 (0; 4)	2 (0; 4)	0,599
Активность SELENA-SLEDAI, степень:			
0, n (%)	6 (32)	16 (26)	0,804
I, n (%)	9 (47)	34 (57)	
II, n (%)	4 (21)	9 (15)	

III, n (%)	0 (0)	0 (0)	
IV, n (%)	0 (0)	1 (2)	
Вовлечение почек			
Гематурия, n (%)	6/8 (75)	4/17 (23,5)	0,007
Протеинурия, n (%)	1/8 (12,5)	2/17 (11,8)	1,0
Активный нефрит, n (%)	1/8 (12,5)	5/17 (29,4)	0,356
Протеинурия, г/л, Ме (25%; 75%)	0,07 (0; 0,1)	0 (0; 0,07)	0,209
Протеинурия, г/24ч., Ме (25%; 75%)	0,15 (0,02; 0,3)	0 (0; 0,16)	0,066
Мочевина, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	3,7 (3,1; 4,4)	3,84 (3,05; 4,66)	0,526
Креатинин, ммоль/л, Ме (25%; 75%)	0,06 (0,05; 0,07)	0,062 (0,054; 0,067)	0,780
Терапия			
ГКС, мг/кг, Ме (25%; 75%)	0,1 (0,07; 0,15)	0,13 (0; 0,2)	0,569
Гидроксихлорохин, n (%)	15 (78)	37 (62)	0,167
Микофенолата мофетил, n (%)	9 (47)	33 (55)	0,824
Азатиопринм, n (%)	2 (11)	4 (7)	
Циклофосфамид, n (%)	3 (16)	9 (15)	
Циклоспорин, n (%)	0 (0)	2 (3)	
Метотрексат, n (%)	1 (5)	7 (12)	

Примечания: АНФ - антинуклеарный фактор; ГКС - глюкокортикостероиды; дсДНК - двуспиральная ДНК; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СОЭ - скорость оседания эритроцитов.

Таблица 17 - Динамика изменения основных показателей шкалы SELENA-SLEDAI и протеинурии у наблюдаемых пациентов

Параметры	Ритуксимаб (n=19)	Стандартная терапия (n=60)	p
Снижение титра антител к ДНК от старта терапии, Ед/мл, Ме (25%; 75%)	139,7 (106,4; 374,1)	129,0 (81,0; 369,4)	0,750
Снижение титра антител к ДНК от старта терапии, Ед/мл, Ме (25%; 75%)	93,7 (93,1; 95,0)	83,7 (63,2; 96,4)	0,290
Снижение значений шкалы SLEDAI от старта терапии, баллы, Ме (25%; 75%)	19 (17; 23)	10 (5,0; 15,5)	0,001
Снижение значений шкалы SLEDAI от старта терапии, %, Ме (25%; 75%)	86,9 (82,6; 100,0)	77,5 (60,0; 100,0)	0,147
Снижение дозы ГКС от старта терапии, мг/кг, Ме (25%; 75%)	0,8 (0,6; 0,9)	0,57 (0,0; 1,0)	0,874
Снижение дозы ГКС от старта терапии, %, Ме (25%; 75%)	88 (85; 90)	83,3 (66,7; 94,6)	0,525
Снижение протеинурии от старта терапии, г/л, Ме (25%; 75%)	0,36 (0; 1,05)	0,1 (0; 0,2)	0,149
Снижение протеинурии от старта терапии, %, Ме (25%; 75%)	96,7 (91,3; 100)	100 (72,9; 100,0)	0,967
Снижение суточной протеинурии от старта терапии, г/24 ч., Ме (25%; 75%)	0,83 (0,27; 1,24)	0,1 (0; 0,34)	0,031
Снижение суточной протеинурии от старта терапии, %, Ме (25%; 75%)	85,6 (75,0; 89,4)	92,5 (0; 100,0)	0,960

Терапию глюкокортикостероидами в общей группе смогли отменить 24 (30,4%) ребенка. В группе детей, получивших ритуксимаб, медиана длительности терапии глюкокортикостероидами от их старта до поддерживающей дозы составила 0,58 лет (0,25; 0,75), а до полной отмены - 3 года (2,0; 5,0). При этом в группе сравнения длительность терапии ритуксимаба от старта до снижения до поддерживающей дозы и до полной отмены была больше - 0,92 года (0,38; 1,75) и 4,4 года (1,13; 6,38) соответственно. В подгруппе детей, которые не смогли полностью отменить ГКС, в начале исследования статически значимо была выше иммунологическая активность (титр АНФ), а также активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI. Полученные данные позволяют судить о лучшем управлении заболеванием на фоне терапии ритуксимабом, что позволяет быстрее отменять терапию системными глюкокортикостероидами.

Циклофосфамид был назначен 33 детям (41,8%), при этом у 3 из них назначение данного цитостатика было необоснованным. 11 пациентов (33%) получали терапию циклофосфамидом более полугода. Длительность терапии циклофосфамидом на фоне терапии ритуксимабом была меньше - 5,0 месяцев по сравнению с 5,5 мес. при использовании стандартных цитостатических препаратов. Длительность терапии системными глюкокортикостероидами и циклофосфамида у детей на фоне терапии ритуксимабом и стандартной терапии цитостатическими препаратами представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Длительность терапии системными ГКС и циклофосфамидом на фоне терапии ритуксимабом и стандартной терапии цитостатическими препаратами.

Параметры	Ритуксимаб (n=19)	Стандартная терапия (n=60)	p
Длительность терапии ГКС от старта до поддерживающей дозы, годы, Me (25%; 75%)	0,58 (0,25; 0,75)	0,92 (0,38; 1,75)	0,054
Длительность терапии ГКС	3,0	4,2	0,331

от старта до полной отмены, годы, Ме (25%; 75%)	(2,0; 5,0)	(1,13; 6,38)	
Длительность терапии ЦФ, мес., Ме (25%; 75%)	5,5 (5,0; 8,0)	5,0 (2,0; 11,0)	0,589

Примечания: ЦФ - циклофосфамид

Нежелательные явления.

В группе детей, получивших анти-В-клеточную терапию, из серьезных инфекционных явлений у одного пациента был зарегистрирован листериозный менингит после первого курса ритуксимаба (в дальнейшем данный пациент получил еще 2 блока терапии ритуксимаба без развития серьезных инфекционных осложнений). Из других инфекционных событий отмечалась рецидивирующая локальная герпетическая инфекция (n=2).

Из неинфекционных осложнений у одного пациента отмечалась бицитопения (лейко- и тромбоцитопения). У 8 детей, получивших ритуксимабом, применялась терапия внутривенным иммуноглобулином в качестве заместительной терапии на фоне гипоглобулинемии (уровень IgG 4,5 г/л и менее) без развития инфекционных явлений.

Среди пациентов, получавших терапию БМПП, из инфекционных осложнений у одного ребенка развилась бактериальная пневмония. Из неинфекционных событий были отмечены осложнения, развившиеся в результате долгого применения системных глюкокортикостероидов: асептический некроз костной ткани различных локализаций (n=2), компрессионный перелом позвоночника (n=1).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Системная красная волчанка — одно из наиболее часто встречаемых и непредсказуемых системных заболеваний соединительной ткани. Ювенильная системная красная волчанка характеризуется более агрессивным течением по сравнению со взрослыми пациентами в связи с более активным ее течением, тяжелым поражением органов и систем, а также в связи с более высокой и не всегда адекватной лекарственной нагрузкой [15,32].

Терапия системной красной волчанки у детей и подростков копирует схемы, применяемые у взрослых пациентов, включая глюкокортикостероидную терапию. В последних рекомендациях EULAR 2023 рекомендована терапия гидроксихлорохином всем пациентам с установленным диагнозом СКВ, а терапия глюкокортикостероидами рекомендована только для облегчения течения заболевания [46]. Согласно российским рекомендациям, всем пациентам рекомендовано применение в терапии системных глюкокортикостероидов [3]. При этом в рекомендациях по ведению юСКВ в отечественных и иностранных источниках до сих пор не имеется официальных схем снижения ГКС, кроме ведения волчаночного нефрита, и ограничения длительности их применения, что приводит порой к пагубным последствиям стероидотоксичности. Согласно последним рекомендациям EULAR 2023 рекомендовано как можно более быстрое снижение гормональной нагрузки до поддерживающей дозы, которая определяется как 5 мг/сутки [46].

Токсичность терапии СКВ не ограничивается только лишь длительным применением ГКС, особенно в высоких дозах. Одним из дискуссионных вопросов в настоящий момент является применение стандартных схем терапии, которые включают в себя цитостатические препараты, в особенности циклофосфамид, в случаях активного течения заболевания, которые не приводят к желаемым результатам на протяжении нескольких месяцев, а иногда лет. В результате чего дети, в частности подростки, получают высокодозные схемы цитостатиков, получая больше вреда от терапии по сравнению с ее пользой.

Учитывая вышеперечисленное, в настоящее время остро встает вопрос об использовании более эффективных препаратов для лечения заболевания в случае его агрессивного течения, которые позволили бы лучше управлять течением заболевания, минимизируя побочные эффекты от самой терапии и сокращая длительность приема глюкокортикостероидов. В эру генно-инженерной биологической терапии ревматологических заболеваний, в схемах лечения СКВ также появились препараты, которые действуют на одно из центральных звеньев патогенеза - В-лимфоциты. Единственным генно-инженерным биологическим препаратом, одобренным в детской практике для лечения СКВ, является белимумаб. Он является человеческим антителом, направленным на блокирование стимулятора-В-лимфоцитов, который ингибирует апоптоз В-клеток и стимулирует их дифференцировку в плазматические клетки. Однако использование данного препарата рекомендовано в случаях нетяжелого течения СКВ.

Более эффективным препаратом в случаях высокоактивного течения заболевания является ритуксимаб - химерное мышиное антитело, направленное непосредственно на сами «взрослые» В-клетки. Данный препарат приводит к их апоптозу, не затрагивая стволовые и плазматические клетки. Во многих зарубежных нерандомизированных исследованиях ритуксимаб позволял достичь успеха в терапии СКВ в тех случаях, когда стандартные схемы оказывались недостаточно эффективными. Однако положение анти-В-клеточной терапии до сих пор остается спорным.

Согласно литературным данным, ритуксимаб используется в качестве препарата off-label в случаях рефрактерного к стандартной терапии течения системной красной волчанки уже около 20 лет [74,112]. Опубликовано множество исследований и клинических случаев, показывающих эффективность анти-В-клеточной терапии в случаях агрессивного течения СКВ. Однако, несмотря на вышеперечисленное, ритуксимаб до настоящего момента не получил официального одобрения ни во взрослой, ни в педиатрической практике в связи с отсутствием клинических испытаний эффективности уровня А и В, согласно

Оксфордской шкале силы исследований [106]. В последних рекомендациях EULAR 2023 рассматривается применение ритуксимаба в качестве возможного препарата первой линии в случаях поражения системы крови, однако в примечаниях при этом указано, что традиционно следует сначала использовать циклофосфамид [46]. В других случаях применение анти-В-клеточной терапии у взрослых и детей рекомендовано при отсутствии ответа на стандартную терапию [45,137].

До сих пор использование ритуксимаба в терапии СКВ дает противоречивые результаты в исследованиях [115,149]. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях сообщается о том, что использование анти-В-клеточной терапии приводит к улучшению лабораторных показателей, однако его использование не влияет на исход заболевания через год от старта терапии [115]. Так, в крупнейшем РКИ LUNAR при сравнении использования анти-В-клеточной терапии со стандартной цитостатической терапией в контрольных временных точках не было отмечено существенной разницы в достижении полного ответа, но при этом доля пациентов с частичным ответом была больше в группе ритуксимаба [115]. В группе пациентов, получавших терапию ритуксимабом, имелось существенное улучшение серологических маркеров активности заболевания, таких как уменьшение антител к ДНК, увеличения уровня комплемента и уменьшение степени протеинурии, что также отмечено в нерандомизированных исследованиях [27,128,137]. Важно отметить, что одним из факторов, который затрудняет стандартизацию пациентов и проводимую терапию, является неоднородность клинической картины, полиформизм проявлений системной красной волчанки, что приводит к затруднению проведения рандомизированных клинических испытаний [4].

При анализе различных нерандомизированных исследований из разных стран мира прослеживается положительный эффект ритуксимаба при системной красной волчанке у взрослых и детей [27,120,137]. Эффект ритуксимаба у детей отмечался в виде уменьшения активности заболевания [27,120,138], улучшения лабораторных показателей: уменьшения СОЭ [4], увеличения уровня гемоглобина

[27,128,137], уменьшения концентрации антител к ДНК [1,137], снижения уровня АНФ [1], уменьшения доли детей с лейко- и тромбоцитопениями [1,131], увеличения концентрации комплемента С3 и С4 [27,128,137], уменьшения дозы ГКС [27,120,128].

В метаанализе Pang Chen M.S. и соавт., проведенном в 2023 году и включившим анализ 9 рандомизированных клинических исследований касательно генно-инженерной терапии, показана тенденция к эффективности и безопасности использования биологической терапии [103].

В российской литературе представлено весьма небольшое количество работ по данной проблеме. В работе Алексеевой Е.И. 2016 года показан положительный опыт применения ритуксимаба у 12 пациентов, что составило 75% от всех пациентов [1]. В работе Костика М.М. и соавт. 2016 года показано позитивное влияние применения анти-В-клеточной терапии в виде улучшения индекса активности SELENA-SLEDAI, снижения суточной дозы ГКС [6].

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии у детей с системной красной волчанкой.

Для ее исполнения нами поставлены и решены следующие задачи: проведена оценка поражения органов и систем, лабораторных данных, активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI в момент дебюта заболевания у детей с СКВ и на фоне проводимой анти-В-клеточной терапии; оценена возможность долгосрочной программной анти-В-клеточной терапии с минимизацией использования цитостатической терапии; оценены лабораторные данные, активность заболевания, поражение органов и систем на момент дебюта заболевания и на фоне терапии у пациентов с поражением почек; проведено сравнение эффективности терапии ритуксимабом при раннем и позднем его назначении; проведено сравнение эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии и стандартных схем терапии.

В наше исследование было включено 79 детей в возрасте от 5 до 18 лет, которым был установлен диагноз согласно критериям SLICC 2012г. Обязательным критерием включения в исследование было наблюдение в течение

минимум 1 года после старта терапии. В зависимости от задачи из общей когорты детей формировались группы. В первый этап исследования - оценка эффективности терапии ритуксимабом было включено 48 детей; во второй этап - оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у детей с волчаночным нефритом было включено 25 детей; в третий этап - сравнение эффективности раннего и позднего назначения терапии ритуксимабом было включено 35 детей (16 вошли в группу с ранним назначением, 19 - в группу с поздним) и в четвертый этап - сравнение эффективности анти-В-клеточной и стандартной цитостатической терапии были включены все дети (19 из них получили терапию ритуксимабом в первый год от дебюта, 60 детей получали стандартную терапию).

4.1 Анализ небιологической терапии детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики

В данный этап исследования было включено 79 пациентов. Проводилась оценка длительности терапии глюкокортикостероидов от момента старта терапии до достижения поддерживающей дозы, а также до полной отмены глюкокортикостероидов, если отмена проводилась. Выявлена доля детей, которым удалось полностью отменить глюкокортикостероидную терапию. Проводилась оценка факторов риска, которые были ассоциированы с длительным применением ГКС или невозможностью их отмены.

Медиана длительности терапии глюкокортикостероидами до достижения поддерживающей дозы составила около 8 мес. (0,66 лет), что в 4 раза дольше по сравнению с рекомендуемой длительностью применения высоких доз ГКС согласно данным литературы [3].

В нашей когорте пациентов с СКВ полностью отменить глюкокортикостероидную терапию удалось только у 1/3 больных СКВ. При этом медиана длительности терапии ГКС от их старта до полной отмены составляет практически 4,5 года, максимально до 6 лет.

Среди факторов, которые существенно отличались в группе детей, успешно отменивших терапию ГКС, от тех, кто ее продолжил, выделена более высокая иммунологическая активность и более активное течение заболевания по шкале SELENA-SLEDAI в последней группе. Поражение центральной нервной системы или почек является предиктором более тяжелого течения СКВ, однако, вероятность отмены терапии глюкокортикостероидами была сопоставима у детей с волчаночным нефритом и без него, что является удивительным, так как волчаночный нефрит носит хроническое течение.

Поражение ЦНС в дебюте было фактором, сдерживающим отмену глюкокортикостероидов в дальнейшем, при этом у пациентов, как правило, не было хронического течения поражения ЦНС, что могло объяснить необходимость пролонгированной терапии глюкокортикостероидами.

Проводилась оценка возможных предикторов, которые могли бы обуславливать длительное использование глюкокортикостероидов. Оценивались различные лабораторные и клинические данные, включая поражение жизненно-важных органов и систем, таких как поражение почек, ЦНС, системы крови, развитие синдрома активации макрофагов, а также использование пульс-терапии ГКС. Однако ни одно обстоятельство не было статистически значимым, из чего можно предположить, что длительное применение глюкокортикостероидов является неоправданным и может быть отражением субъективного мнения врача.

Длительное применение глюкокортикостероидов, как правило, сопровождается риском развития нежелательных явлений, в том числе необратимых последствий, к которым относится развитие асептических некрозов, которое отмечено было у 5 детей в нашей группе.

Вопрос избыточности и необходимости рационального применения глюкокортикостероидов в терапии СКВ, особенно у детей, является одним из актуальных в вопросах рациональной и эффективной терапии СКВ, в связи с чем пересматриваются стандартные подходы терапии данного заболевания [3,45,46].

4.2 Эффективность терапии ритуксимабом у детей, страдающих системной красной волчанкой.

На данном этапе исследования анализировалась информация о 48 пациентах. Оценивались лабораторные и клинические данные, активность заболевания, глюкокортикостероидная нагрузка на момент дебюта заболевания и на фоне проводимой терапии. Все пациенты были под наблюдением спустя год от старта терапии, спустя 2 и 3 года от старта терапии мы смогли оценить данные у 19 и 8 пациентов соответственно.

Нами были выделены показания, которые послужили основанием для старта анти-В-клеточной терапии. В них входили: высокоактивное течение СКВ с поражением ЦНС, почек или системы крови, рефрактерное к проводимой терапии; невозможность снижения дозы глюкокортикостероидов на фоне проводимой терапии при наличии признаков стероидной токсичности. Проводилось сравнение выделенных нами показаний с представленными в мировой литературе, которые включали в себя неуспешность гормональной и цитостатической терапии в тяжелых случаях системной красной волчанки [23,45,46,106]. Таким образом, обоснования для старта анти-В-клеточной терапии являются схожими.

Отмечено, что в исследуемой группе дети получали терапию глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами, в том числе и циклофосфамидом, в случаях агрессивного течения. Несмотря на проводимую терапию, активность заболевания по используемой шкале активности SELENA-SLEDAI снизилась незначительно (12,5% от исходной), улучшились гематологические показатели, удалось достичь снижения иммунологической активности в виде снижения титра АНФ и одних из основных видов антител - антитела к ДНК. Снижение активности заболевания позволило уменьшить дозу ГКС на 25% от стартовой. Медиана суточной дозы ГКС составила 0,75мг/кг/сут., что является достаточно высокой дозой, и требует как можно более быстрого ее снижения до поддерживающей.

Ритуксимаб в исследуемой группе назначался на фоне уже проводимой терапии в связи с ее неуспешностью. После старта терапии ритуксимабом отмечено улучшение лабораторных показателей, таких как снижение уровня антител к ДНК, нормализация уровня гемоглобина, компонента С4; уменьшилось количество детей с цитопениями. Данные результаты совпадают с результатами других иностранных исследований в педиатрии [27,57,116,128,141]. Деплеция В-лимфоцитов, как ключевой момент для успешности терапии системной красной волчанки, достигалась после инициации терапии ритуксимабом, аналогично результатам нашего исследования [128,141].

На фоне анти-В-клеточной терапии отмечено существенное снижение активности заболевания уже в первый год от старта ритуксимаба с продолжением ее снижения в течение дальнейшего наблюдения, что совпадает с результатами других исследований применения ритуксимаба в педиатрии [27,120,124].

Хорошее управление заболеванием на фоне анти-В-клеточной терапии, позволило снизить дозу ГКС на 90% и достичь таким образом поддерживающей дозы - 0,1 мг/кг/сут. В ходе данного этапа нашего исследования косвенно оценивалась возможность долгосрочного использования ритуксимаба по количеству детей, которым требовалось продолжение цитостатической терапии. Показано, что на фоне анти-В-клеточной терапии уменьшилось количество детей, получающих терапию циклофосфамидом, метотрексатом и азатиоприном вплоть до их полного отсутствия спустя 3 года от старта терапии ритуксимабом.

Полученные нами данные коррелируют с другими исследованиями применения ритуксимаба в педиатрической практике. Так, например, в недавнем исследовании Sawney S. 2021 года отмечено снижение индекса активности SELENA-SLEDAI, медианы дозы ГКС с 0,7 мг/кг/сут. до 0,065 мг/кг/сут. спустя 1 год от старта анти-В-клеточной терапии, уменьшение доли детей, которым требовалось использование цитостатической терапии [120].

Из инфекционных событий отмечались локальные инфекции, респираторные инфекции и у одного пациента развился листериозный менингит,

после этиотропной терапии в дальнейшем была продолжена терапия ритуксимабом.

4.3 Эффективность терапии ритуксимабом у детей с поражением почек в структуре СКВ

На данном этапе исследования анализировалась информация о пациентах, которые имели поражение почек в структуре системной красной волчанки. В данный этап исследования было включено 25 пациентов, у большинства из которых был установлен нефрит III или IV класса согласно морфологическому исследованию. 2 пациента в исследуемой группе получали заместительную почечную терапию в связи с развитием хронической почечной недостаточности. Лабораторные, клинические данные, активность заболевания, доза глюкокортикостероидов оценивалась аналогично предыдущему этапу на момент дебюта заболевания и на фоне анти-В-клеточной терапии.

Показания для старта терапии ритуксимабом были аналогичны показаниям на первом этапе исследования. Все пациенты получали до ритуксимаба стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям, на фоне которой отмечалась незначительная динамика активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI - снижение на 22% от дебюта, снижение антител к ДНК на 76% (но значение медианы показателя оставалось выше нормативных значений). При оценке почечного поражения отмечено снижение протеинурии практически в 2 раза, доля пациентов с активным нефритом уменьшилась на 40%. Суточная доза глюкокортикостероидов снизилась на 20%, медиана дозы составила 0,8мг/кг/сут.

В нашем исследовании продемонстрирована эффективность терапии ритуксимабом у тех пациентов, которые не ответили на стандартную терапию. Во время использования анти-В-клеточной терапии отмечено уменьшение доли пациентов с неактивным волчаночным нефритом практически в 2 раза, уменьшение протеинурии, снижение уровня мочевины, что коррелирует с результатами других исследований в педиатрии [27,120,124]. Также отмечено

уменьшение лабораторной и иммунологической активности в виде снижения уровня антител к ДНК и СОЭ. Активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI снизилась на 92% от исходной. Пациенты, получавшие заменную почечную терапию, более в ней не нуждались в связи с восстановлением функции почек. По данным современных исследований показана эффективность ритуксимаба для лечения волчаночного нефрита детей [27,120]. Отмечено улучшение альбумин/креатининового соотношения, снижение протеинурии, увеличение СКФ, увеличение содержания альбумина [1,27,120,128,137]. В части исследований отмечалось снижение креатинина, но статистически незначимое [125].

Доза пероральных глюкокортикостероидов была уменьшена на 80% от стартовой и на 60% от момента инициации ритуксимаба. Медиана дозы гормональной терапии в момент последнего визита составила 0,2 мг/кг/сут., что считается поддерживающей дозой. Возможность снижения гормональной нагрузки у пациентов с волчаночным нефритом на фоне анти-В-клеточной терапии показана в других исследованиях у детей [120,128,137,141]. В нашем исследовании на момент дебюта заболевания 15 из 25 пациентов получали терапию циклофосфамидом, после старта терапии ритуксимабом их количество уменьшилось в 2 раза, что позволяет косвенно судить о возможности применения анти-В-клеточной терапии вместо стандартного цитостатического препарата.

Таким образом, важнейшими результатами терапии ритуксимабом являются быстрый и высокоэффективный контроль над волчаночным нефритом и значительное снижение дозы глюкокортикостероидов без прогрессирования заболевания.

4. 4 Эффективность терапии ритуксимабом у детей при его раннем и позднем назначении

В нашей работе отдельный интерес представляли возможные преимущества терапии ритуксимабом при его раннем назначении – в первые 6 мес. от дебюта

заболевания при высокоактивном и агрессивном течении СКВ по сравнению с его поздним назначением (более 1 года от дебюта заболевания). Подобных исследований в отечественной и зарубежной литературе не найдено.

В данный этап исследования было включено 35 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 - основная группа - пациенты, которые получили терапию ритуксимабом; 2 - контрольная группа - пациенты, получившие стандартную терапию.

В основной группе отмечалась более высокая активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, а также процент пациентов с высокой активностью заболевания был больше. Среди лабораторных показателей не отмечалось достоверно значимых отличий между двумя группами, но при этом уровень антинуклеарного фактора и протеинурии были выше в основной.

В нашем исследовании на фоне терапии ритуксимабом в двух группах показано улучшение гематологических показателей, нормализация С3, С4-компонентов комплемента, уменьшения титра антител к ДНК, что соотносится с результатами ранее проведенных исследований [27,116,128]. Также на фоне терапии ритуксимабом в двух группах отметились снижение индекса активности SELENA-SLEDAI, что также сопоставимо с результатами других исследований в педиатрии [27,120,124]. Оценивалась вероятность достижения ремиссии при раннем и позднем старте анти-В-клеточной терапии, она оказалась выше в основной группе.

В конце исследования основные исходы заболевания в двух группах оказались идентичными. С одной стороны, раннее применение ритуксимаба не имело более высокой эффективности по сравнению с поздним его назначением согласно исходам. С другой стороны, применение ритуксимаба в раннем периоде заболевания позволило достичь тех же результатов, что и у пациентов с длительным стажем заболевания, которые в течение более года получали стандартную терапию БМПП и глюкокортикостероиды. Таким образом, у пациентов в первой группе была меньшая лекарственная нагрузка, в частности

ГКС, что является актуальной проблемой в лечении СКВ в настоящий момент [46].

В конце исследования в двух группах пациенты достигли поддерживающей дозы глюкокортикостероидов, медиана значения суточной дозы ГКС в двух группах составила 0,1 мг/кг/сут. Однако на фоне применения анти-В-клеточной терапии время достижения составило 1,2 (0,9; 1,4) года, в то время как в контрольной группе - 2,8 (2,3; 4,0) лет, что показывает выраженное преимущество использования ритуксимаба в одной из главных современных проблем терапии СКВ. Необходимость минимизации времени использования глюкокортикостероидов упоминается во всех современных рекомендациях по ведению СКВ. Рекомендуется достижение нетоксичной дозы ГКС - 5 мг/сут. в максимально короткие сроки во избежание развития стероидной токсичности [46].

По данным исследований показано, что взрослые с дебютом СКВ в детском возрасте имели значительно больше нежелательных явлений, связанных с приемом глюкокортикостероидов, по сравнению с пациентами, у которых заболевание началось после 18 лет (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,1–2,8) [65]. У детей с СКВ с низким ростом (23%) наблюдалась более высокая кумулятивная доза глюкокортикостероидов [72]. Задержка полового созревания, вызванная глюкокортикостероидами, наблюдалась как минимум у 15% женщин и 24% мужчин [118]. Возможность более быстрого достижения ремиссии при более низкой нагрузке глюкокортикостероидами может улучшить исходы заболевания с меньшим объемом повреждения и более высоким качеством жизни. Современные рекомендации по СКВ у детей и взрослых рекомендуют максимально снижать дозу глюкокортикостероидов [47,55]. Согласно этой стратегии, раннее назначение ритуксимаба представляется хорошим инструментом для достижения этой цели.

4.5 Сравнение эффективности анти-В-клеточной и стандартной цитостатической терапии у детей с СКВ

На четвертом этапе диссертационного исследования проводилось сравнение эффективности при анти-В-клеточной и стандартной терапии СКВ для определения возможных преимуществ первой. В данный этап вошли все пациенты ($n=79$), 19 из которых получили терапию ритуксимабом в первый год от установления диагноза и определялись как основная группа.

На момент начала исследования в основной группе отмечалось более выраженные поражение системы крови в виде лимфопении и иммунологическая активность в виде большего процента детей, имеющих высокий титр АНФ и антител к ДНК. Также более частое поражение ЦНС и почек, являющихся маркерами более тяжелого течения СКВ, было больше распространено в основной группе. Медиана активности СКВ по SELENA-SLEDAI в контрольной группе была практически в 2 раза выше, чем в основной.

В конце исследования в двух группах не было отмечено статически значимой разницы основных лабораторных показателей, в том числе и иммунологических, кроме более выраженного уменьшения протеинурии в контрольной группе. Однако, при этом в группе ритуксимаба произошло более значительное снижение активности заболевания без увеличения длительности и дозировки системной гормональной терапии.

Таким образом, с одной стороны, ритуксимаб не позволил достичь более высоких результатов в лечении системной красной волчанки, но с другой стороны анти-В-клеточная терапия использовалась у детей с изначально более тяжелым поражением органов и систем и привела к похожим исходам стандартной терапии у детей с более низкой активностью заболевания. Вышеизложенное позволяет косвенно судить о том, что ритуксимаб показывает свою эффективность при более тяжелом течении заболевания и позволяет сократить длительность и дозу гормональной терапии.

Значительное уменьшение дозы глюкокортикостероидов на фоне терапии ритуксимабом, в результате снижения активности заболевания, также показано в проведенных ранее исследованиях [2,15,45,133].

По данным проведенных нерандомизированных исследований ритуксимаб смог вызвать ремиссию в тех случаях, когда стандартная терапия небиологическими БМПП оказалась неэффективной, и в момент инициации терапии ритуксимаба стаж заболевания был более длительный [85,125].

В мета-анализе, проведенным Kang L. и соавт. в 2022 году, оценивались результаты 12 РКИ по использованию ритуксимаба в терапии СКВ по сравнению со стандартной терапией [74]. Было показано, что частота достижения полной ремиссии оказалась больше в группе пациентов, получавших ритуксимаб, по сравнению с микофенолата мофетилем и циклофосфамидом, что также оказалось сопоставимо с эффективностью циклоспорина А [74]. Для достижения частичной ремиссии ритуксимаб, микофенолата мофетил, циклоспорин А и циклофосфамид оказались одинаково эффективными [74]. При оценке эффективности терапии у больных с внепочечными проявлениями, не было разницы между стандартной терапией и терапией ритуксимабом [74]. В относительно недавних нерандомизированных исследованиях ритуксимаб был представлен в качестве индукционного препарата, где была показана его эффективность [27,96].

4.6 Нежелательные явления

На последнем этапе исследования оценивались нежелательные инфекционные и неинфекционные явления при терапии ритуксимабом и болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами в сочетании с гормональной терапией.

Самым значимым инфекционным осложнением при анти-В-клеточной терапии было развитие листериозного менингита у одного пациента после первого курса ритуксимаба. В дальнейшем после этиотропной терапии ребенок получил курсы анти-В-клеточной терапии без развития серьезных нежелательных явлений. Из других инфекционных осложнений отмечались различные локальные инфекции при терапии ритуксимабом и развитие пневмонии у пациентов со стандартной цитостатической терапией.

Из неинфекционных явлений на фоне анти-В-клеточной терапии была отмечена бицитопения у одного пациента, развитие вторичного иммунодефицита в виде гипоглобулинемии у 8 пациентов (в качестве заместительной терапии использовался внутривенный иммуноглобулин).

По литературным данным наиболее частым нежелательным эффектом ритуксимаба являются различные инфузионные реакции в виде лихорадки, недомогания, головной боли [1]. Из других неинфекционных осложнений отмечаются гематологические осложнения в виде различных цитопений [141]. Среди инфекционных осложнений встречаются серьезные случаи, такие как септицемия, эндокардит, вызванный золотистым стафилококком, и нетяжелые инфекционные осложнения в виде лабиального герпеса, опоясывающего герпеса, кандидоза, ветряной оспы [27,128,141]. Имеются исследования, в которых инфекционные осложнения у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, не были отмечены, несмотря на имеющуюся тенденцию к гипогаммаглобулинемии [57,120].

Также оценивались нежелательные явления, которые развивались вследствие стероидной токсичности. В нашем исследовании у детей, получивших ритуксимаб, не отмечалось данных нежелательных событий. При этом в контрольной группе отмечались проявления стероидной токсичности: асептический некроз костной ткани различных локализаций.

Таким образом, в настоящий момент проблема использования анти-В-клеточной терапии в качестве индукционной является актуальной в лечении системной красной волчанки. В ходе нашего исследования было показано, что использование ритуксимаба, в том числе в ранние сроки заболевания, позволяет быстрее снижать активность заболевания, нормализовать лабораторные данные. При использовании анти-В-клеточной терапии создаются возможности для быстрого снижения дозы глюкокортикостероидов, уменьшения цитостатической терапии без ущерба эффективности.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильная системная красная волчанка является весьма серьезным заболеванием, которое носит порой непредсказуемый характер течения с поражением жизненно важных органов. Она характеризуется более тяжелым течением по сравнению со взрослыми пациентами и, в связи с этим, требует назначения более агрессивной терапии, в том числе в ранние сроки заболевания. Одной из сложностей терапии юСКВ является отсутствие четких разработанных алгоритмов терапии, в частности, гормональной терапии: дозы гормонов и скорость их снижения. Высокая лекарственная нагрузка (включая длительное применение ГКС и иммунодепрессантов) несет дополнительное повреждение органам и системам.

На протяжении последних лет остро встает вопрос о необходимости пересмотра алгоритмов терапии юСКВ, расширения показаний для использования генно-инженерной биологической терапии в более ранние сроки заболевания. Одним из ключевых звеньев патогенеза СКВ является гиперпродукция В-лимфоцитов, удлинение срока их жизни, что приводит к массовому синтезу аутоантител. В качестве биологической терапии согласно последним клиническим рекомендациям в случаях средней степени активности СКВ предлагается использовать антитело против активатора В-лимфоцитов - белимумаб. Однако для инициации ремиссии в случаях высокоактивного течения СКВ данный препарат не подходит. В качестве индукционной терапии только при неэффективности стандартной терапии, включающей применение ГКС и серию цитостатических препаратов, предлагается использовать ритуксимаб - антитело, вызывающее апоптоз В-лимфоцитов. Таким образом, в реальной клинической практике проходит несколько лет до назначения ритуксимаба, во время которых заболевание трудно поддается управлению. В связи с этим пациенты зачастую получают долгое время высокую дозу глюкокортикостероидов и имеют осложнения от данной терапии.

В ходе диссертационной работы была показана эффективность терапии ритуксимабом у детей, страдающих СКВ, в том числе имеющих высокоактивное течение заболевания. В частности, было проведено сравнение эффективности при раннем назначении ритуксимаба и при его отсроченном применении. Проведено сравнение между динамикой заболевания у детей с терапией ритуксимабом и стандартной терапией.

Установлено, что ритуксимаб приводит к выраженному снижению индекса активности SELENA-SLEDAI уже в первый год его применения с последующим продолжением уменьшения активности заболевания.

Показано позитивное влияние ритуксимаба на отдельные лабораторные данные, в частности на иммунологические показатели: отмечалось значимое снижение аутоантител к ДНК, которым в патогенезе СКВ отводится значительная роль. Существенное влияние ритуксимаб оказывал и на клетки крови: в ходе его применения отмечена нормализация уровня гемоглобина, уменьшение доли пациентов с цитопениями. Косвенно также можно судить о снижении общей воспалительной активности в ходе терапии ритуксимабом по тенденции к нормализации уровня комплемента.

В ходе работы в исследуемых группах отдельно выделялись пациенты со специфическим поражением почек - волчаночным нефритом. Как и другие повреждения органов и систем при юСКВ, он имеет более агрессивный характер течения и в достаточно быстрые сроки приводит к нарушениям функции почек. Согласно литературным данным в момент установления диагноза СКВ у более чем половины больных детей имеется поражение почек, у 90% из этих детей повреждение почек происходит в первые два года от дебюта заболевания и может привести к необратимым последствиям.

При применении ритуксимаба у больных с волчаночным нефритом показано снижение протеинурии и гематурии, улучшение выделительной функции почек и возможность прекращения гемодиализа. Также были отмечены существенные изменения лабораторных показателей и снижение активности

заболевания, которого не удавалось достичь при применении стандартной терапии.

Для оценки преимущества назначения ритуксимаба в ранние сроки от дебюта заболевания (до 6 мес.) проводилось сравнение динамики основных показателей при раннем и позднем назначении ритуксимаба. Отдельно следует отметить, что в группе пациентов с ранним назначением ритуксимаба отмечалась более высокая активность заболевания. При сравнении показателей спустя год от начала терапии не было выявлено существенной разницы. Однако в группе детей, получивших ритуксимаб, было более короткое время до достижения низкой дозы гормонов, а также тенденция к их снижению. Таким образом, имеются косвенные доказательства лучшего контроля над СКВ при применении анти-В-клеточной терапии.

Для определения возможного преимущества применения ритуксимаба по сравнению со стандартной терапией проводилось исследование в двух группах пациентов: получивших терапию ритуксимабом и получивших только стандартную терапию. Биологическую терапию получали дети с более высокой активностью заболевания, в частности с более выраженным поражением почек. Спустя год от терапии не обнаружилось существенных различий в исходах заболевания, но при этом в группе детей, получивших ритуксимаб, отмечалось более выраженное снижение активности заболевания и протеинурии. Этот результат позволяет судить об эффективности терапии ритуксимаба, так как он позволил достичь данные результаты без увеличения дозы системных глюкокортикостероидов.

В каждом этапе диссертационной работы оценивалась безопасность применения ритуксимаба. Из значимых инфекционных осложнений отмечался листериозный менингит 1 пациента, который развился после первого курса ритуксимаба, был вылечен этиотропной терапией. Данное осложнение не повторялось у пациента после 2-го и 3-го блоков ритуксимаба. Другие инфекционные осложнения проявлялись в виде локальных инфекций и не требовали серьезных вмешательств. Из неинфекционных осложнений на фоне

терапии ритуксимабом отмечалась бицитопения, что коррелирует с результатами мировых исследований.

При оценке нежелательных явлений у пациентов, получавших болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, отмечались события, возникшие вследствие стероидной токсичности. Такими являлись компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз костной ткани различной локализации. Данные осложнения показывают важность снижения гормональной нагрузки и сокращение длительности применения ГКС.

В ходе работы оценивались основные показания, которые служили поводом для назначения ритуксимаба у детей, включенных в исследование. Так, ритуксимаб назначался детям, которые имели высокоактивное течение заболевания с поражением жизненно важных органов и систем, таких как центральная нервная система, поражение почек или системы крови. Как правило, ритуксимаб назначался в случаях рефрактерного к стандартной терапии течения СКВ. Однако же у 19 детей ритуксимаб был инициирован в первые 6 мес. от установления диагноза в случаях агрессивного течения заболевания с поражением почек, ЦНС или системы крови при наличии у детей глюкокортикостероидной зависимости, невозможности снижения дозы ГКС до поддерживающей на фоне стандартной терапии. В группе детей, которым анти-В-клеточная терапия была инициирована в поздние сроки заболевания, отмечалась высокая и средняя степень активности заболевания, однако проводимая стандартная терапия не позволяла снизить глюкокортикостероидную нагрузку до поддерживающей (10 мг/сут. или 0,2 мг/кг/сут.) в течение 1 года и более с момента верификации диагноза.

Таким образом, в настоящее время встает вопрос о целесообразности назначения ритуксимаба в ранние сроки заболевания. Одним из предикторов такого назначения может быть высокая активность заболевания, в частности с поражением почек или ЦНС, когда заведомо известно о необходимости применения высоких доз гормональной терапии. Применение ритуксимаба в данных случаях позволит быстрее снизить активность заболевания, предотвращая

поражение органов и систем, а также позволит быстрее снизить гормональную нагрузку.

В более поздние сроки заболевания функция применения ритуксимаба рассматривается в случаях невозможности контроля с помощью стандартной терапии, развития стероидной токсичности при длительном вынужденном применении гормональной терапии.

Роль ритуксимаба при его применении на протяжении более 20 лет в ревматологии все еще остается дискуссионной.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что многие дети с СКВ в Российской Федерации получают избыточную, необоснованную глюкокортикостероидную и цитотоксическую терапию: 70% длительно получают терапию системными глюкокортикостероидами, при этом длительность приема глюкокортикостероидов в 4 раза превышает рекомендуемую. Показано, что среди возможных факторов, которые могли бы объяснить длительность приема, ни один не является статистически значимым. Установлено, что назначение циклофосфамида в 10% случаев является необоснованным, а каждый третий пациент получает его больше рекомендованного срока в 6 месяцев.

2. У больных с СКВ на момент инициации терапии ритуксимабом установлена высокая активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI с выраженной иммунологической активностью. У большей части этих пациентов имеется поражение ЦНС (54%), у 40% - поражение почек; все пациенты получают высокую дозу кортикостероидов - 1 мг/кг/сут. В ходе терапии отмечено снижение индекса активности SELENA-SLEDAI до низкого, отмечена нормализация иммунологической активности, снижение дозы глюкокортикостероидов до нетоксической.

3. Показана высокая эффективность многолетней терапии системной красной волчанки у детей с применением деплеции В-лимфоцитов. Доказано, что применение ритуксимаба каждые 6-12 месяцев позволяет отказаться от цитотоксических препаратов без ущерба эффективности и безопасности, позволяя таким образом уменьшить токсичность базисной терапии. Программная терапия ритуксимабом позволяет достичь безглюкокортикостероидную ремиссию у 25% пациентов, низкую степень активности заболевания - у 75% пациентов.

4. Установлено, что у пациентов с волчаночным нефритом терапия ритуксимабом позволяет улучшить показатели почечной функции, уменьшить степень протеинурии.

5. Показано, что назначение ритуксимаба в ранние сроки заболевания по сравнению с поздним его назначением позволяет ускорить ремиссию СКВ,

интенсифицировать темпы снижения глюкокортикостероидов, существенно снизить глюкокортикостероидную нагрузку, сократить время достижения минимальной поддерживающей дозы глюкокортикостероидов на 1 год.

6. Доказано, что основными преимуществами применения генно-инженерной биологической терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартными схемами являются стероид-сберегающий эффект, более интенсивное снижение активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI при идентичном профиле безопасности.

7. Разработан алгоритм персонифицированной терапии, включающий ранее назначение ритуксимаба у пациентов с высокой активностью заболевания, наличием глюкокортикостероидной зависимости, высоким индексом глюкокортикостероидной токсичности, невозможностью достижения поддерживающей дозы глюкокортикостероидов в течение первых трех месяцев терапии

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с системной красной волчанкой необходим регулярный мониторинг активности заболевания, включающий оценку активности по шкале SELENA-SLEDAI, иммунологической активности (уровень антител к двуспиральной ДНК, С3, С4 фракции комплемента), оценка индекса повреждения, мониторинг гликемии, артериальной гипертензии, липидного профиля, индекса массы тела, оценки почечной функции, состояния ЦНС, оценка индекса токсичности глюкокортикостероидов, нежелательных явлений проводимой терапии.
2. Необходимо выделение пациентов с высокой активностью заболевания, развивающих выраженное органное повреждение, имеющих высокий риск развития глюкокортикостероидной токсичности для раннего применения анти-В-клеточной терапии.
3. Рекомендована программная персонализированная терапия ритуксимабом с индивидуальным подбором режима дозирования каждые 6-12 месяцев в зависимости от клинической картины, активности заболевания, степени деплеции В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов класса IgG, профиля безопасности с целью отказа от небиологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов для удержания длительной ремиссии заболевания с минимальными токсическими явлениями.
4. У пациентов с исходно невысокой активностью заболевания показано применение анти В-клеточной терапии при развитии глюкокортикостероидной токсичности, развитии нежелательных явлений терапии небиологическими противоревматическими препаратами, невозможности достижения целевых доз глюкокортикостероидных препаратов в декретированные сроки.
5. Необходимо проведение сопутствующей терапии ко-тримоксазолом у пациентов, получающих терапию ритуксимабом, динамический контроль уровня В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулина класса IgG. Показано проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с

низкими значениями или при развитии инфекционных событий, требующих применения парентеральной антибактериальной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR - Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)

EULAR - Международная лига ревматологических ассоциаций (European League of Associations for Rheumatology)

Me - медиана

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АНФ - антинуклеарный фактор

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТ к ДНК - антитела к ДНК

АФС - антифосфолипидный синдром

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

БМПП - болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин

ВН - волчаночный нефрит

ГИБП - генно-инженерный биологический препарат

ГКС - глюкокортикостероиды

ДНК - дезоксирибонуклеионовая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИТГ - индекс токсичности глюкокортикостероидов

МТ - метотрексат

ПНС - периферическая нервная система

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

РТ - ритуксимаб

СКВ - системная красная волчанка

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СРБ - С-реактивный белок

ЦНС - центральная нервная система

ЦФФ - циклофосфамид

юСКВ - ювенильная системная красная волчанка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е.И. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев / Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — № 5. — С. 497-504.
2. Алексеева, Е.И. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2018. — № 1. — С. 19-37.
3. Алексеева, Е.И. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2 / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.П. Никишина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2018. — № 2. — С. 110-125.
4. Арефьева, А.Н. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы / А.Н. Арефьева // Научно-практическая ревматология. — 2019. — № 5. — С. 578-583.
5. Ермолаева, Е.В. Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные) / Е.В. Ермолаева, Е.А. Асеева, Н.Ю. Никишина [и др.] // Современная ревматология. — 2024. — № 1. — С. 28-34.
6. Костик, М.М. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев / М.М. Костик, Е.М. Кучинская, Ф.Н. Абдурагимова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — № 3. — С. 295-300.
7. Никишина, Н.Ю. Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой / Н.Ю. Никишина, Е.В. Ермолаева, А.А. Меснянкина [и др.] // Современная ревматология. — 2021. — № 6. — С. 111-116.
8. Насонов, Е.Л. Системная красная волчанка: история и современность / Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев, А.В. Аршинов // Научно-практическая ревматология. — 2022. — № 4. — С. 397-412.

9. Севостьянов, В.К. Клинико-эпидемиологический анализ системной красной волчанки по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями / В.К. Севостьянов, П.С. Лотоцкая, У.С. Севергина [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2022. — № 3-4. — С. 66-73.
10. Соловьев, С.К. Нейролюпус: клинические проявления и возможности интенсифицированной терапии / С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, М.Э. Цанян // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 373.
11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
12. Adiga, A. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis) / A. Adiga, K. Nugent // The American Journal of the Medical Sciences. — 2017. — № 353. — P. 329-335.
13. Al Sawah, S. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort / S. Al Sawah, X. Zhang, B. Zhu [et al.] // Lupus Science and Medicine. — 2015. — № 2. — e000066.
14. Alharbi, S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus / S. Alharbi // Open Access Rheumatol. — 2022. — № 14. — P. 243-253.
15. Ambrose, N. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups / T.A. Morgan, J. Galloway, Y. Ionnoau [et al.] // Lupus. — 2016. — № 25. — P. 1542-1550.
16. Ameer, M.A. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Pathogenesis, Classification, and Management / M.A. Ameer, H. Chaudhry, J. Mushtaq // Cureus. — 2022. — № 14. — e30330.
17. Appel, G.B. New and Future Therapies for Lupus Nephritis / G.B. Appel // Clever and Clinic Journal of Medicine. — 2012. — № 79. — P. 134-140.
18. Arıcı, Z.S. Reviewing the recommendations for lupus in children / Z.S. Arıcı, E.D. Batu, S. Ozen // Curr Rheumatol Rep. — 2015. — № 17. — P. 17.

19. Armstrong, D.L. GWAS identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region / D.L. Armstrong, R. Zidovetzki, M.E. Alarcón-Riquelme [et al.] // *Genes Immun.* — 2014. — № 15. — P. 347-354.
20. Asherson, R.A. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome / R.A. Asherson, R. Cervera // *Clin Rev Allergy Immunol.* — 2003. — № 25. — P. 61-78.
21. Attiasa, D. The efficacy of rituximab in high- grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence / D. Attiasa, S. Weitzmanb // *Current Opinion in Pediatrics.* — 2008. — № 20. — P. 17-22.
22. Baehr, G. Diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. / G. Baehr, P. Klemperer, A. Chifrin // *Trans Assoc Am Phis.* — 1935. — № 50. — P. 139-155.
23. Bag-Ozbek, A. Emerging B-Cell therapies in systemic lupus erythematosus. Therapeutics and Clinical Risk ManagemHui-Yuen // *Ther Clin Risk Manag.* — 2021. — № 17. — P. 574-582.
24. Ball, E.M. Lupus arthritis - do we have a clinically useful classification? / E.M. Ball, A.L. Bell // *Rheumatology (Oxford).* — 2012. — № 51. — P. 771-779.
25. Bao, L. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives / L. Bao, P.N. Cunningham, R.J. Quigg // *Kidney Dis (Basel).* — 2015. — № 1. — P. 91-99.
26. Barsalou, J. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus / J. Barsalou, D.M. Levy, E.D. Silverman // *Curr Opin Rheumatol.* — 2013. — № 25. — P. 616-622.
27. Basu, B. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis / B. Basu, B. Roy, B.G. Babu // *Pediatric nephrology.* — 2017. — № 32. — P. 1013-1021.
28. Bennett, M. Biomarkers and updates on pediatrics lupus nephritis / M. Bennett, H.I. Brunner // *Rheum Dis Clin North Am.* — 2013. — № 39. — P. 833-853.
29. Bertsias, G.K. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis / G.K.

- Bertsias, M. Tektonidou, Z. Amoura [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2012. — № 71. — P. 1771-1782.
30. Bordron, A. Resistance to complement activation, cell membrane hypersialylation and relapses in chronic lymphocytic leukemia patients treated with rituximab and chemotherapy / C. Bagacean, A. Mohr, A. Tempescul [et al.] // *Oncotarget.* — 2018. — № 9. — P. 31590-31605.
 31. Borker, A. Rituximab / A. Borker, N. Choudhary // *Indian Pediatrics.* — 2011. — № 48. — P. 627-632.
 32. Brunner, H.I. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus / H.I. Brunner, D.D. Gladman, D. Ibanez [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — № 58. — P. 556-562.
 33. Buttgereit, F. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action / R.H. Straub, F. Buttgereit, M. Wehling, G.R. Burmester // *Arthritis Rheum.* — 2004. — № 50. — P. 3408-3417.
 34. Chan, M.T. Association of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus / M.T. Chan, P. Owen, J. Dunphy [et al.] // *J Rheumatol.* — 2008. — № 35. — P. 77-83.
 35. Charras, A. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People / A. Charras, E. Smith, C.M. Hedrich // *Current Rheumatology Reports.* — 2021. — № 23. — P. 20.
 36. Chavarot, N. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study / N. Chavarot, D. Verhelst, A. Pardon [et al.] // *Medicine.* — 2017. — № 96. — e7429.
 37. Chen, Y.M. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan / Y.M. Chen, C.H. Lin, H.H. Chen [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2014. — № 53. — P. 180-185.
 38. Chen, W. Short-Term Outcomes of Induction Therapy With Tacrolimus Versus Cyclophosphamide for Active Lupus Nephritis: A Multicenter Randomized Clinical

- Trial / W. Chen, X. Tang, Q. Liu [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. — 2011. — № 57. — P. 235-244.
39. Contis, A. Analysis of the Effectiveness and Safety of Rituximab in Patients With Refractory Lupus Nephritis: A Chart Review / A. Contis, H. Vanquaethem, M.E. Truchetet, L. Couzi [et al.] // Clinical Rheumatology. — 2016. — № 35. — P. 517-522.
40. Danza. A. Glucocorticoid use and abuse in SLE / A. Danza. G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta // Rheumatology (Oxford). — 2012. — № 51. — P. 1145-1153.
41. Danza. A. Glucocorticoid use and abuse in SLE / A. Danza. G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta // Rheumatology (Oxford). — 2012. — № 5. — P. 1145-1153.
42. Davies, J.B. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus / J.B. Davies, P.K. Rao // Curr Opin Ophthalmol. — 2008. — № 19. — P. 512.
43. Deng, Y. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era / Y. Deng, B.P. Tsao // Nat Rev Rheumatol. — 2010. — № 6. — P. 683-692.
44. Descloux, E. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus / E. Descloux, I. Durieu, P. Cochat [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2009. — № 48. — P. 779-784.
45. Dioszegi, A. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment / A. Dioszegi, T. Tarr, M. Nagy-Vincze [et al.] // Lupus. — 2018. — № 27. — P. 1552-1558.
46. Fanouriakis, A. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2019. — № 78. — P. 736-745.
47. Fanouriakis, A. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, J. Andersen [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2024. — № 83. — P. 15-29.
48. Fanouriakis, A. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, N. Tziolos, G. Bertsias, D.T. Boumpas // Ann Rheum Dis. — 2021. — № 80. — P. 14-25.

49. Fava, A. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management / A. Fava, M. Petri // *Journal of Autoimmunity*. — 2019. — № 96. — P. 1-13.
50. Flores-Mendoza, G. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis / G. Flores-Mendoza, S. P. Sansón, S. Rodríguez-Castro [et al.] // *Trends Mol Med*. — 2018. — № 24. — P. 364-378.
51. Fonseca, R. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset / R. Fonseca, F. Aguiar, M. Rodrigues, I. Brito // *Reumatol Clin*. — 2018. — № 14. — P. 160-163.
52. Fortuna, G. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management / G. Fortuna, M.T. Brennan // *Dent Clin North Am*. — 2013. — № 57. — P. 631-655.
53. Gasparotto, M. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century / M. Gasparotto, M. Gatto, V. Binda [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2020. — № 59. — P. 39-51.
54. Giannakopoulos, B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S.A. Krilis // *N Engl J Med*. — 2013. — № 368. — P. 1033-1044.
55. Greco, C.M. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory / C.M. Greco, T.E. Rudy, S. Manzi // *Pain Med*. — 2003. — № 4. — P. 39-50.
56. Groot, N. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative / N. Groot, N. de Graeff, T. Avcin [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2017. — № 76. — P. 1788-1796.
57. Gul, H.A. Comparison Of Mycophenolate Mofetil And Cyclophosphamide As Lupus Nephritis Induction Therapy / H. Gul, M.S. Mushtaq, B. Salim [et al.] // *Journal of Ayub Medical College*. — 2020. — № 32. — P. 454-458.
58. Gunnarsson, I. Rituximab treatment in lupus nephritis – where do we stand? / I. Gunnarsson, T. Jonsdottir // *Lupus*. — 2013. — № 22. — P. 381-389.
59. Guo, C. Pathogenesis of lupus nephritis: RIP3 dependent necroptosis and NLRP3 inflammasome activation / C. Guo, R. Fu, M. Zhou [et al.] // *J Autoimmun*. — 2019. — № 103. — P.102286.

60. Gutierrez-Suárez, R. 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 / R. Gutiérrez-Suárez, N. Ruperto, R. Gastaldi [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54. — P. 2989-2996.
61. Hahn, B. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis / B. Hahn, M.A. McMahon, A. Wilkinson [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* — 2012. — № 64. — P. 797-808.
62. Hanly, J.G. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study / J.G. Hanly, M.B. Urowitz, L. Su, J. Sanchez-Guerrero [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — № 59. — P. 721-729.
63. Harel, L. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies / L. Harel, C. Sandborg, T. Lee, E. von Scheven // *J Rheumatol.* — 2006. — № 33. — P. 1873-1877.
64. Hedrich, C.M. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – pathophysiological concepts and treatment options / C.M. Hedrich, E.M.D. Smith, M.W. Beresford // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* — 2017. — № 31. — P. 488-504.
65. Hersh, A.O. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus / A.O. Hersh, E. von Scheven, J. Yazdany [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 61. — P. 13-20.
66. Heshin-Bekenstein, M. Longitudinal disease - and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus / M. Heshin-Bekenstein, L. Trupin, E. Yelin [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 2019. — № 49. — P. 267-272.
67. Hiraki, L.T. Clinical and laboratory characteristics and longterm outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study / L.T. Hiraki, S.M. Benseler, P.N. Tyrrell [et al.] // *J Pediatr.* — 2008. — № 152. — P. 550-556.

68. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg // *Arthritis Rheum.* — 1997. — № 40. — P. 1725.
69. Hsin-Hua, C. Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study / C. Hsin-Hua, C.H. Lin, W.C. Chao // *Front Med.* — 2021. — № 8. — P. 654791.
70. Hui-Yuen, J.S. Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus / J.S. Hui-Yuen, S.C. Nguyen, A.D. Askanase // *Lupus.* — 2016. — № 10. — P. 1086-1096.
71. Iwata, S. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab / S. Iwata, K. Saito, M. Tokunaga [et al.] // *The journal of rheumatology.* — 2011. — № 38. — P. 633-641.
72. Jadasshon, J. Handbuck der Hautkrankheiten / J. Jadasshon, F. Mracek. - Wien: Alfred Holder, 1904. — P. 404.
73. Jongvilaikasem, P. Longitudinal growth patterns and final height in childhood-onset systemic lupus erythematosus / P. Jongvilaikasem, P. Rianthavorn // *Eur J Pediatr.* — 2021. — № 180. — P. 1431-1441.
74. Kamphuis, S. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus / S. Kamphuis, E.D. Silverman // *Nat Rev Rheumatol.* — 2010. — № 6. — P. 538-546.
75. Kang, L. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / L. Kang, Y. Yanqiu, G. Yuan [et al.] // *Frontiers in Immunology.* — 2022. — № 13. — P. 859380.
76. Kaposi, M. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus / M. Kaposi. - Prague: Arch Dermatol Syph. — 1872. — P. 78.
77. Karrar, S. Abnormal B cell development in systemic lupus erythematosus: what the genetics tell us / S. Karrar, D.S. Cunninghame Graham // *Arthritis Rheumatol.* — 2018. — № 70. — P. 496-507.

78. Kasi, P.M. Clinical Review: Serious Adverse Events Associated With the Use of Rituximab A Critical Care Perspective / P.M. Kasi, H.A. Tawbi, C.V. Oddis, H.S. Kulkarni // *Crit Care*. — 2012. — № 16. — P. 231.
79. Lateef, A. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus / A. Lateef, M. Petri // *Arthritis Res Ther*. — 2012. — № 14. — P. 4.
80. Leandro, M.J. An Open Study of B Lymphocyte Depletion in Systemic Lupus Erythematosus / M.J. Leandro, J.C. Edwards, G. Cambridge, [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2002. — № 46. — P. 2673-2677.
81. Levy, D.M. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents / D.M. Levy, S. Kamphuis // *Pediatr Clin North Am*. — 2012. — № 59. — P. 345-364.
82. Lim, S.H. Anti-CD20 monoclonal antibodies – historical and future perspectives / S.H. Lim, S.A. Beers, R.R. French [et al.] // *Haematologica*. — 2010. — № 95. — P. 135-143.
83. Looney, R.J. B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Rituximab / R.J. Looney, J.H. Anolik, D. Campbell [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2004. — № 50. — P. 2580-2589.
84. Machado, A.P. Mucocutaneous involvement in systemic lupus erythematosus and its association with autoantibodies / A.P. Machado, N. Vandresen, T.L. Skare // *An Bras Dermatol*. — 2008. — № 83. — P. 323-328.
85. Manole, C. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus / C. Manole, M.C. Inimioara, I. Silosi, C.M. Vrabie / *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. — 2011. — № 6. — P. 330-336
86. Marinho, A. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance / A. Marinho, J. Delgado Alves, J. Fortuna [et al.] // *Front Immunol*. — 2023. — № 14. — P. 1117699.
87. Marks, S.D. B Lymphocyte Depletion Therapy in Children With Refractory Systemic Lupus Erythematosus / S.D. Marks, S. Patey, P.A. Brogan [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2005. — № 52. — P. 3168-3174.

88. Mavrogeni, S. Cardiovascular magnetic resonance evaluation of paediatric patients with systemic lupus erythematosus and cardiac symptoms / S. Mavrogeni, R. Smerla, G. Grigoriadou [и др.] // *Lupus*. — 2016. — № 25. — P. 289-295.
89. McDonough, A.K. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events / A.K. McDonough, J.R. Curtis, K.G. Saag // *Curr Opin Rheumatol*. — 2008. — № 20. — P. 131-137.
90. Medlin, J.L. Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / J.L. Medlin, K.E. Hansen, S.S. McCoy, C.M. Bartels // *Semin Arthritis Rheum*. — 2018. — № 48. — P. 198-204.
91. Mellor-Pita, S. Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus / S. Mellor-Pita, M.J. Citores, R. Castejon [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2006. — № 65. — P. 553-554.
92. Merrill, J.T. 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 / J.T. Merrill, C.M. Neuwelt, D.J. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2010. — № 62. — P. 222-223.
93. Miloslavsky, E.M. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis / E.M. Miloslavsky, R.P. Naden, J.W. Bijlsma [et al.] // *Ann Rheum*. — 2017. — № 76. — P. 543-546.
94. Mina, R. Pediatric lupus - are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? / R. Mina, H.I. Brunner // *Rheum Dis Clin N Am*. — 2010. — № 36. — P. 53-80.
95. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // *J Thromb Haemost*. — 2006. — № 4. — P. 295-306.
96. Moroni, G. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study // G. Moroni, F. Raffiotta, B. Trezzi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — № 53. — P. 1570-1577.

97. Moroni, G. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis / G. Moroni, P.G. Vercelloni., S. Quaglini [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2018. — № 77. — P. 1318-1325.
98. Mosca, M. Assessing remission in systematic lupus erythematosus / M. Mosca, S. Bombardieri // *Clin Exp Rheumatol*. — 2006. — № 2. — P. 99-104.
99. Munoz, L.E. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity / L.E. Munoz, K. Lauber, M. Schiller [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. — 2010. — № 6. — P. 280-289.
100. Nakayamada, S. Clinical relevance of T follicular helper cells in systemic lupus erythematosus / S. Nakayamada, Y. Tanaka // *Expert Rev Clin Immunol*. — 2021. — № 17. — P. 1143-1150.
101. Nzeusseu Toukap, A. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus / A. Nzeusseu Toukap, C. Galant, I. Theate [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2007. — № 56. — P. 1579-1588.
102. Osler, W. Classics: On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. William Osler, M.D., F.R.C.P. Lond / W. Osler // *Am J Med Sci*. — 1976. — № 271. — P. 106-117.
103. Pang, C. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Pang, Y. Zhou, L. Wu, S. Chen, F. Han // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. — 2023. — № 29. — P. 95-100.
104. Pan, L. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus / L. Pan, M-P. Lu, J-H. Wang, M. Xu, S-R. Yang // *World Journal of Pediatrics*. — 2020. — № 16. — P. 19-30.
105. Pan, Q. Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for systemic lupus erythematosus / Q. Pan, J. Chen, L. Guo, X. Lu, S. Liao, C. Zhao, S. Wang, H. Liu // *American Journal of Translational Research*. — 2019. — № 11. — P. 1241-1254.

106. Parikh, S.V. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020 / S.V Parikh, S. Almaani, S. Brodsky, B.H Rovin // American Journal of Kidney Diseases. — 2020. — № 76. — P. 265-281.
107. Petri, M. Cyclophosphamide: New Approaches for Systemic Lupus Erythematosus / M. Petri // Lupus. — 2004. — № 13. — P. 366-371.
108. Petri, M. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri, A-M. Orbai, G.S Alarcón, C. Gordon, J.T Merrill, P.R Fortin, I.N Bruce, D. Isenberg, D.J Wallace, O. Nived [et al.] // Arthritis Rheum. — 2012. — № 64. — P. 2677-2686.
109. Pinheiro, S.V.B. Pediatric lupus nephritis / S.V.B. Pinheiro, R.F. Dias, R.C.G. Fabiano, S. de A. Araujo, A.C.S.E Silva // J Bras Nefrol. — 2019. — № 41. — P. 252-265.
110. Plavsic, A. Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome after Thymectomy for Myasthenia Gravis - A Case Report / A. Plavsic, R. Miskovic, A. Peric-Popadic, S. Raskovic, M. Bogic // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. — 2015. — № 3. — P. 439-442.
111. Rampudda, M. The main stages in the history of systemic lupus erythematosus / M. Rampudda, P. Marson, G. Pasero // Reumatismo. — 2009. — № 61. — P. 145-152.
112. Ramos-Casals, M. Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Off-Label Use in 188 Cases / M. Ramos-Casals, M.J. Soto, M.J. Cuadrado, M.A. Khamashta // Lupus. — 2009. — № 18. — P. 767-776.
113. Reilly, P.A. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus / P.A. Reilly, G. Evison, N.J. McHugh, P.J. Maddison // J Rheumatol. — 1990. — № 17. — P. 777-784.
114. Rekvig, O.P. SLE classification criteria: Science-based icons or algorithmic distractions - an intellectually demanding dilemma / O.P. Rekvig // Front Immunol. — 2022. — № 13. — P. 1011591.
115. Rovin, B.H. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study / B.H Rovin,

- R. Furie, K. Latinis, R.J. Looney, F.C Fervenza, J. Sanchez-Guerrero, R. Maciucă, D. Zhang, J.P Garg, P. Brunetta, G. Appel, LUNAR Investigator Group // *Arthritis Rheum.* — 2012. — № 64. — P. 1215-1226.
116. Ruiz-Irastorza, G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs / G. Ruiz-Irastorza, G. Bertsias // *Rheumatology.* — 2020. — № 59. — P. 69-81.
117. Runyon, B.A. The spectrum of liver disease in SLE. Report of 33 histologically proved cases and review of the literature / B.A. Runyon, D. R. LaBrecque, S. Anuras // *Am J Med.* — 1980. — № 69. — P. 187-194.
118. Rygg, M. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus / M. Rygg, A. Pistorio, A. Ravelli [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2012. — № 71. — P. 511-517.
119. Samir, S.S. Ocular findings in systemic lupus erythematosus / S.S Samir, K.F. Tabbara // *Saudi J Ophthalmol.* — 2016. — № 30. — P. 117-121.
120. Sawhney, S. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort / S. Sawhney, M. Agarwal // *Lupus.* — 2021. — № 30. — P. 1829-1836.
121. Schioppo, T. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases / T. Schioppo, F. Ingegnoli // *Drug Des Devel Ther.* — 2017. — № 11. — P. 2891-2904.
122. Sinha, R. Pediatric lupus nephritis: Management update / R. Sinha, S. Raut // *World J Nephrol.* — 2014. — № 3. — P. 16-23.
123. Sivaraj, R.R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus / R.R. Sivaraj, O. M. Durrani, A.K. Denniston [et al.] // *Rheumatology.* — 2007. — № 46. — P. 1757-1762.
124. Smith, E.M.D. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options / E.M.D. Smith, H. Lythgoe, A. Midgley [et al.] // *Clin Immunol.* — 2019. — № 209. — P. 108274.
125. Stolyar, L. Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review / L. Stolyar, R.G Lahita, R.S Panush // *Lupus.* — 2020. — № 29. — P. 892-912.

126. Suárez-Fueyo, A. T cells in systemic lupus erythematosus / A. Suárez-Fueyo, S.J Bradley, G.C Tsokos // *Curr Opin Immunol.* — 2016. — № 43. — P. 32-38.
127. Takeno, M. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus / M. Takeno, Y. Ishigatsubo // *Intern Med.* — 2006. — № 45. — P. 41-42.
128. Tambralli, A. Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases / A. Tambralli, T. Beukelman, R.Q. Cron, M.L. Stoll // *The Journal of Rheumatology.* — 2015. — № 42. — P. 541-546.
129. Thakral, A. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus / A. Thakral, M.S Klein-Gitelman // *Rheumatology and Therapy.* — 2016. — № 3. — P. 209-219.
130. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes // *Arthritis Rheum.* — 1999. — № 42. — P. 599-608.
131. Trindade, V.C. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus / V.C. Trindade, M. Carneiro-Sampaio, E. Bonfa, C.A. Silva // *Pediatric Drugs.* — 2021. — № 23. — P. 331-347.
132. Tsokos, G.C. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus / G.C Tsokos, M.S Lo, P. C. Reis, K.E Sullivan // *Nat Rev Rheumatol.* — 2016. — № 12. — P. 716-730.
133. Tucker, L.B. 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) / L.B. Tucker, A.G. Uribe, M. Fernandez [et al.] // *Lupus.* — 2008. — № 17. — P. 314-322.
134. Tun, A. Myocardial infarction with normal coronary arteries: the pathologic and clinical perspectives / A. Tun, I.A. Khan // *Angiology.* — 2001. — № 52. — P. 299-304.
135. Vachvanichsanong, P. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? / P. Vachvanichsanong, E. McNeil // *Lupus.* — 2013. — № 22. — P. 545-553.

136. Wang, S. Tacrolimus Versus Cyclophosphamide as Treatment for Diffuse Proliferative or Membranous Lupus Nephritis: A Non-Randomized Prospective Cohort Study / S. Wang, X. Li, L. Qu [et al.] // *Lupus*. — 2012. — № 21. — P. 1025-1035.
137. Watson, L. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE / L. Watson, M.W. Beresford, C. Maynes [et al.] // *Lupus*. — 2015. — № 24. — P. 10-17.
138. Watson, L. Disease activity, severity, and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort / L. Watson, V. Leone, C. Pilkington [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2012. — № 64. — P. 2356-2365.
139. Weening, J.J. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J.J. Weening, V.D. D'Agati, M.M. Schwartz [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2004. — № 15. — P. 241-250.
140. Wenderfer, SE. Advances in the care of children with lupus nephritis / SE. Wenderfer // *Pediatr Res*. — 2017. — № 81. — P. 406-414.
141. Willems, M. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus / M. Willems, E. Haddad, P. Niaudet [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2006. — № 148. — P. 623-627.
142. Wilson, WA. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium / WA. Wilson, AE. Gharavi, JC. Piette // *Lupus*. — 2001. — № 10. — P. 457-460.
143. Wise, L.M. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents / L.M. Wise, W. Stohl // *Frontiers in Medicine*. — 2020. — № 7. — P. 303.
144. Xin-Ping, T. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment / T. Xin-Ping, X. Zhang // *World J Gastroenterol*. — 2010. — № 16. — P. 2971-2977.

145. Yanaba, K. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses / K. Yanaba, JD. Bouaziz, KM. Haas [et al.] // *Immunity*. — 2008. — № 28. — P. 639-650.
146. Yu, C. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment / C. Yu, P. Li, X. Dang [et al.] // *J Autoimmun*. — 2022. — № 132. — P. 102871.
147. Yu, Y. A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematosus in China / Y. Yu, L. Du, J. Pan [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol*. — 2016. — № 34. — P. 174-178.
148. Zecevic, RD. Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? / RD. Zecevic, D. Vojvodic, B. Ristic [et al.] // *Lupus*. — 2001. — № 10. — P. 364-367.
149. Zhang, J. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis / J. Zhang, Z. Zhao, X. Hu // *Cell Biochemistry and Biophysics*. — 2015. — № 72. — P. 197-201.
150. Zhong, Z. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis / Z. Zhong, H. Li, H. Zhong, T. Zhou // *Drug Design, Development and Therapy*. — 2019. — № 13. — P. 845-856.