

Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Анти-CD20 моноклональные антитела в терапии гемолитической анемии у девочки-подростка с системной красной волчанкой

## Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: denisovarv@yandex.ru

Статья поступила: 29.11.2012 г., принята к печати: 06.12.2012 г.

Гемолитическая анемия встречается в 10% случаев системной красной волчанки у детей с гематологическими изменениями. Для лечения данного состояния применяют высокие дозы глюкокортикоидов. Препаратами второй линии при рефрактерном течении заболевания являются азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин и циклофосфамид. Ритуксимаб — анти-CD20 моноклональное антитело — используют для лечения системной красной волчанки, рефрактерной к стандартной иммуносупрессивной терапии. В данной статье представлен случай успешной терапии гемолитической анемии у девочки-подростка с системной красной волчанкой. Назначение ритуксимаба позволило избежать повышения дозы глюкокортикоидов и назначения циклофосфамида, а также предотвратить развитие тяжелых нежелательных явлений от терапии высокими дозами этих препаратов. Однако для оценки продолжительности эффекта, безопасности терапии, подбора оптимальной дозы препарата необходимы данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, ритуксимаб, гемолитическая анемия, антифосфолипидный синдром.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 147–152)

147

## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся распространенным воспалением сосудов и соединительной ткани. Более 15–20% случаев СКВ дебютирует в детском возрасте. Распространенность СКВ составляет от 10 до 20 на 100 тыс. детей в зависимости от этнической принадлежности [1]. В отличие от взрослых, дебют СКВ у детей более тяжелый и агрессивный [2–5].

СКВ — это мультифакториальное заболевание: в его этиопатогенезе играют роль генетические, гормональные, иммунные факторы и факторы внешней среды. Многие клинические проявления СКВ обусловлены наличием аутоантител и образованием иммунных комплексов. Повышение концентрации аутоантител может быть результатом дефекта В лимфоцитов, что приводит к большей продолжительности их жизни, длительной активации и экспрессии патологических рецепторов [6–9]. Таким образом, лекарственный препарат, воз-

R.V. Denisova<sup>1</sup>, E.I. Alekseeva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Anti-CD20 monoclonal antibodies in treatment of haemolytic anemia in a teenage girl with systemic lupus erythematosus

Haemolytic anemia occurs in 10% of the cases of systemic lupus erythematosus in children with hematological disturbances. High doses of glucocorticoids are used for the treatment of this condition. The second-line drugs in cases of refractory disease course are azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine and cyclophosphamide. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies) is used for treatment of systemic lupus erythematosus, resistant to the standard immunosuppressive therapy. In this article a history case of successful treatment of haemolytic anemia in a teenage girl with systemic lupus erythematosus is demonstrated. Rituximab treatment allowed to avoid the increasing of glucocorticoids dose and cyclophosphamide introduction, as well as to prevent severe side-effects of afore-mentioned drugs. However in order to establish the duration of the clinical effect, safety of performed treatment and adjustment of appropriate drug dosage the data of multicenter randomized controlled trials are needed.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, rituximab, haemolytic anemia, antiphospholipid syndrome.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 147–152)

действующий на В клетки, может оказаться высокоэффективным в лечении СКВ.

Ритуксимаб — многообещающее средство для лечения СКВ, т.к. это моноклональное химерное антитело к CD20-антигену, который экспрессируется на В клетках с пре-В-стадии до зрелых форм, но отсутствует на стволовых, про-В и плазматических клетках. Это приводит к длительной деплеции числа В лимфоцитов в периферической крови, что в результате обуславливает хороший клинический ответ на терапию у больных СКВ. Деструкция В лимфоцитов происходит благодаря различным механизмам, таким как антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплементзависимая цитотоксичность, апоптоз и ингибирование клеточного роста [10–13].

Ритуксимаб продемонстрировал высокую эффективность в лечении лимфопролиферативных заболеваний у детей, однако в настоящее время его использование распространилось и на лечение других аутоиммунных заболеваний, рефрактерных к стандартной иммуносупрессивной терапии (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Эвана, аутоиммунная гемолитическая анемия, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный дерматомиозит, васкулит, СКВ) [14–16].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мы хотим представить успешное применение анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаба) в терапии гемолитической анемии у девочки-подростка с СКВ.

В возрасте 10 лет, в феврале 2009 г., девочка была госпитализирована в гематологический стационар в связи с длительным носовым кровотечением. Состояние при поступлении было тяжелым, что обуславливалось геморрагическим синдромом: геморрагическая сыпь на конечностях, тромбоцитопения до  $43 \times 10^9/\text{л}$ , гемолитическая анемия (концентрация гемоглобина 56 г/л, положительная реакция Кумбса). Состояние было расценено как аутоиммунная гемолитическая анемия. В стационаре девочке проводились трансфузии эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, внутривенные инфузии глюкокортикоидов, был назначен преднизолон перорально в дозе 2 мг/кг массы тела (65 мг/сут). На фоне проводимой терапии удалось купировать геморрагический синдром, нормализовались лабораторные показатели, было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона. В конце марта 2009 г. преднизолон был полностью отменен.

В июле 2009 г. у пациентки вновь рецидивировали носовые кровотечения, стали появляться экхимозы на конечностях без предшествующего травматического повреждения кожных покровов, в августе 2009 г. появились высыпания на скулах и переносице. Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при обследовании был диагностирован положительный титр антител к двуспиральной ДНК, кардиолипинам, что стало основанием для постановки диагноза «Системная красная волчанка». Больная была переведена в специализированное ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в клинику в сентябре 2009 г. состояние было тяжелым в связи с геморрагическим синдромом. Учитывая характерную клиническую картину (наличие ливеда, дерматита по типу «бабочки», геморрагические высыпания на конечностях, рецидивирующие носовые кровотечения) и лабораторные показатели (тромбоцитопения до  $160 \times 10^9/\text{л}$ , гемолитическая анемия — концентрация гемоглобина 90 г/л, эритропения до  $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , положительная реакция Кумбса),

положительный волчаночный антикоагулянт, повышение антинуклеарного фактора до 1/1280 (N до 1/160), титра антител к двуспиральной ДНК до 250 МЕд/мл (N до 20), титра IgG к кардиолипинам до 85 Ед/мл (N до 10), IgG к  $\beta_2$ -гликопротеидам до 150 Ед/мл (N до 9), снижение концентрации C4-компонента комплемента до 0,16 г/л (N 0,17–0,35), был подтвержден диагноз СКВ (дерматит, геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, антифосфолипидный синдром) острого течения. Активность по шкале SELENA SLEDAY соответствовала 6 баллам.

В связи с активным течением болезни, угрозой кровотечения и прогрессированием антифосфолипидного синдрома было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг в течение трех последовательных дней, а также о назначении преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела (40 мг/сут) и гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут. С учетом высокой активности антифосфолипидного синдрома пациентке проводили инфузию иммуноглобулина человеческого нормального из расчета 1 г/кг массы тела на курс. В связи с выраженной гипокоагуляцией (повышение международного нормализованного отношения до 2,49, активированного частичного тромбопластинного времени — до 92 с, тромбинового времени — до 66 с), а также с угрозой кровотечения была назначена инфузия свежзамороженной плазмы. На фоне лечения у пациентки не образовывалось новых геморрагических элементов на коже, практически полностью купировались явления дерматита на лице, восстановились показатели коагулограммы и клинического анализа крови. В октябре 2009 г. она была выписана с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства и постепенно снижать дозу преднизолона.

Во время следующей госпитализации в апреле 2010 г. состояние больной оставалось стабильным, доза преднизолона была снижена до 15 мг/сут (0,3 мг/кг массы тела), клинических признаков заболевания зафиксировано не было, однако сохранялось повышенное содержание антинуклеарного фактора — до 4,5 Ед/л (N до 1,5), антител к двуспиральной ДНК — до 98 МЕд/мл, IgG к кардиолипинам — до 260 ед/мл и низкая концентрация C4-компонента комплемента — 0,075 г/л. В связи с отсутствием клинических проявлений заболевания коррекции терапии не проводилось.

После снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут (0,2 мг/кг массы тела) у пациентки вновь рецидивировали носовые кровотечения. По месту жительства проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в течение трех последовательных дней, с временным положительным эффектом. Во время госпитализации в марте 2011 г. в связи с рецидивированием геморрагического синдрома, гемолитической анемии (снижение концентрации гемоглобина до 95 г/л, эритропения до  $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , положительная реакция Кумбса) и высоким титром аутоантител было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг трижды, назначении микофенолата мофетила в дозе 1,5 г/сут (1 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела), отмене гидроксихлорохина. Коррекция дозы преднизолона в таблетках не проводилась. Девочка была выписана с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства.

Несмотря на лечение, продолжали рецидивировать носовые кровотечения, плохо поддающиеся местной терапии, геморрагическая сыпь на конечностях, прогрессирующее снижение концентрации гемоглобина и числа эритроцитов. По жизненным показаниям трижды прово-

дилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в течение трех последовательных дней.

Во время госпитализации в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в сентябре 2011 г. состояние больной было расценено как средней тяжести, обусловленной геморрагическим синдромом, высокими лабораторными показателями активности болезни. Принимая во внимание клиническую картину (наличие ливедо, дерматита по типу «бабочки», геморрагические высыпания на конечностях, рецидивирующие носовые кровотечения), лабораторные показатели (гемолитическая анемия — концентрация гемоглобина 94 г/л, эритропения до  $3,4 \times 10^{12}/л$ , резкоположительная реакция Кумбса), положительный волчаночный антикоагулянт, повышение антинуклеарного фактора более 12 Ед/л, титра антител к двуспиральной ДНК более 250 МЕд/мл, титра IgG к кардиолипинам до 226 ед/мл, снижение концентрации  $C_4$ -компонента комплемента до 0 г/л, потребность в пульс-терапии метилпреднизолоном более 3 раз в год и недостаточную эффективность терапии микофенолата мофетилом, было принято решение о назначении ритуксимаба с тем, чтобы избежать повышения дозы глюкокортикоидов и назначения циклофосфида и предотвратить развитие тяжелых нежелательных явлений терапии высокими дозами этих препаратов. Активность по шкале SELENA SLEDAI соответствовала 6 баллам.

Применение ритуксимаба у пациентки было одобрено Локальным независимым этическим комитетом НЦЗД РАМН. Перед началом терапии мать пациентки подписала информированное согласие.

Ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в нед на протяжении 4 последовательных нед. Перед инфузией препарата проводилась премедикация трописетроном в дозе 5 мг и метилпреднизолоном в дозе 100 мг. Нежелательных инфузионных реакций зарегистрировано не было. После 3-го введения появился кашель, и, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, была диагностирована правосторонняя среднедолевая пневмония, по поводу чего девочка получала антибактериальную терапию цефтриаксоном, кларитромицином, ко-тримоксазолом в течение 10 дней. После окончания курса антибактериальной терапии и рентгенологического контроля грудной клетки было проведено 4-е введение ритуксимаба. На фоне терапии купировались клинические проявления болезни, повысились концентрация гемоглобина (до 110 г/л) и число эритроцитов (до  $3,8 \times 10^{12}/л$ ), зафиксировано снижение титра антинуклеарного фактора (до 8,9 ед/л), антител к двуспиральной ДНК (до 119 МЕд/мл), IgG к кардиолипинам (до 168 Ед/мл). В октябре 2011 г. пациентка была

выписана с рекомендациями продолжить терапию микофенолата мофетилом в дозе 1,5 г/сут, преднизолоном в дозе 10 мг/сут, с профилактической целью был назначен ко-тримоксазол в дозе 900 мг/сут, а также в связи с высоким титром антифосфолипидных антител было рекомендовано возобновить прием гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут.

В течение 2012 г. девочке 3 раза проводилось плановое клинико-лабораторное обследование в условиях ревматологического отделения НЦЗД РАМН. В мае 2012 г., несмотря на клиническую ремиссию болезни, в связи с высоким титром аутоантител и низкой концентрацией  $C_4$ -компонента комплемента (табл.) проводился повторный курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в нед в течение 4 последовательных нед, без нежелательных инфузионных реакций.

Во время госпитализации в сентябре 2012 г. состояние оставалось стабильным, геморрагический синдром не рецидивировал, с момента инициации терапии ритуксимабом ни разу не проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, доза преднизолона в таблетках не повышалась, нормализовались лабораторные показатели: повысились концентрация гемоглобина (до 140 г/л), число эритроцитов (до  $6 \times 10^{12}/л$ ), содержание  $C_4$ -компонента комплемента, снизились концентрации антинуклеарного фактора (до 1,4 Ед/л), антител к двуспиральной ДНК (до 50 МЕд/мл), IgG к кардиолипинам (до 60 ед/мл) (см. табл.).

За время наблюдения серьезных нежелательных инфекционных явлений не наблюдалось, однако 3 раза в течение 2012 г. проводилась заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным в связи со снижением концентрации IgM в сыворотке крови (см. табл.).

Необходимо отметить, что число CD20+ В лимфоцитов перед терапией ритуксимабом было снижено до 5% (N 6–23%), до 93 клеток в 1 мкл (N 260–1500), в последующих исследованиях наблюдалась деплеция, единичные В клетки в препарате, что, по-видимому, было причиной гипогаммаглобулинемии.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность терапии ритуксимабом у пациентки с тяжелым рефрактерным течением СКВ. Благодаря назначению моноклональных антител к CD20 В лимфоцитов удалось купировать жизнеугрожающие клинические проявления заболевания (геморрагический синдром, гемолитическую анемию, антифосфолипидный синдром), а также значительно снизить продукцию аутоантител и избежать назначения циклофосфида и повышения дозы глюкокортикоидов, что

**Таблица.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентки на фоне терапии ритуксимабом

Параметр	Сентябрь 2011	Январь 2012	Май 2012	Сентябрь 2012
Оценка активности по шкале SELENA SLEDAI	6	2	4	2
Концентрация гемоглобина, г/л	94	120	140	140
Число эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	3,4	5,2	5,5	6,0
Антинуклеарный фактор, Ед/л (N до 1,5)	> 12	2,7	4,4	1,4
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕд/мл, (N до 20)	> 250	63,4	120	50
IgG-антитела к кардиолипинам, Ед/мл, (N до 20)	226	72,3	100	60
$C_4$ -компонент комплемента, г/л, (N 0,14–0,47)	0	0,19	0,06	0,18
Имуноглобулин M, г/л, (N 0,35–2,39)	0,31	0,02	0,05	0,22
CD20 В лимфоциты, число в 1 мкл (N 260–1500)	93	0	2	0

позволило предотвратить развитие тяжелых нежелательных явлений. На момент последнего обследования педиатрический DAMAGE INDEX при СКВ составил 0 баллов, несмотря на длительность заболевания 3 года.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение гематологических показателей встречается в каждом 2–3-м случае ювенильной СКВ. Лейкопения регистрируется в 20–40% случаев [17]. Лимфопения встречается чаще и является чувствительным маркером общей активности болезни. Тромбоцитопения наблюдается у 15–45% взрослых и 15% детей с СКВ. У большинства детей с СКВ развивается анемия в течение болезни. В основном это анемия при хронических заболеваниях, железодефицитная и аутоиммунная гемолитическая анемия. Прямая реакция Кумбса положительна у 30–40% пациентов, но меньше чем у 10% больных регистрируют явный гемолиз.

При аутоиммунной гемолитической анемии при СКВ антитела класса G обычно связываются с антигенами на поверхности эритроцитов при температуре 37°C. Эти клетки затем разрушаются в селезенке. Лечение такой анемии заключается в снижении продукции аутоантител. Препаратами первой линии являются системные глюкокортикоиды. В легких и среднетяжелых случаях терапия преднизолоном позволяет контролировать заболевание. При тяжелом и прогрессирующем течении применяют пульс-терапию метилпреднизолоном и назначают препараты второй линии: иммуноглобулин человеческого нормальный, даназол, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид, иногда прибегают к оперативному лечению — спленэктомии.

В последнее время в лечении СКВ стали применять ритуксимаб. Показаниями для назначения препарата являются жизнеугрожающие состояния, торпидные к стандартной иммуносупрессивной терапии, такие как волчаночный нефрит, поражение центральной нервной системы [18]. Существуют данные об эффективности ритуксимаба при терапии изолированной гемолитической анемии у пациентов с СКВ [19–21]. В педиатрической ревматологии описано 3 случая терапии гемолитической анемии у детей с СКВ [22–24]. В первом случае пациент получил 2 дозы ритуксимаба, эффект был достигнут через 5 дней и сохранялся в течение 9,7 мес, после чего развилось обострение, потребовавшее проведения повторного курса лечения ритуксимабом для индукции ремиссии. Во втором случае пациенту проводилось лечение 12 дозами ритуксимаба, и ремиссия была достигнута спустя 2 мес от начала терапии. В третьем случае после 4 введений ритуксимаба в течение 1 года наблюдалась ремиссия гемолитической анемии, что позволило снизить дозу преднизолона на 50% и отменить внутривенный иммуноглобулин. Все пациенты переносили терапию ритуксимабом хорошо, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

В представленном нами случае удалось купировать симптомы гемолитической анемии также после первых 4 введений ритуксимаба. Показаниями для проведения повторного курса лечения через 24 нед были высокие титры аутоантител и низкая концентрация C<sub>4</sub>-компонента комплемента. Поскольку нами не проводилось коррекции дозы преднизолона и микофенолата мофетила, индукция ремиссии болезни обусловлена именно эффектом от терапии анти-CD20 моноклональными антителами. На протяжении 1 года наблюдения у девочки сохраняется ремиссия болезни.

Терапия ритуксимабом позволила избежать назначения циклофосфамида и ассоциированной с ним цитотоксичности, такой как миелодепрессия, угнетение функции яичников, геморрагический цистит и другие серьезные осложнения [25]. Благодаря назначению препарата не была повышена доза глюкокортикоидов, что позволило избежать нежелательных явлений, связанных с терапией высокими дозами гормонов (остеопороз, задержка роста и полового развития и др.).

Наиболее часто сообщаемые нежелательные явления при терапии ритуксимабом — инфузионные реакции, вызванные повышением концентрации провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкин 8, интерферон  $\gamma$ ) из-за деструкции В-клеток [26]. Клинически они выражаются лихорадкой, ознобом, головной болью, зудом и иногда гипотензией [27]. Другие нежелательные явления, связанные с назначением ритуксимаба, — инфекционные заболевания, обусловленные гипогаммаглобулинемией. У нашей пациентки не наблюдалось инфузионных реакций, однако были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, а именно среднедолевая пневмония во время первого курса терапии и снижение концентрации IgM в сыворотке крови. Для лечения пневмонии были назначены 3 антибактериальных препарата, т.к. описаны случаи хламидийной, микоплазменной и пневмоцистной пневмонии у пациентов, лечившихся ритуксимабом [28, 29]. Через 10 дней лечения инфильтративные изменения в легких купировались, но терапия ко-тримоксазолом в профилактической дозе была продолжена. Через 12, 24 и 48 нед после первого курса ритуксимаба было зарегистрировано снижение сывороточной концентрации IgM, что не сопровождалось развитием инфекционных заболеваний. В связи с обнаруженными изменениями 3 раза проводилась заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином человеческого нормальным, обогащенным IgM.

Хотя выживаемость детей с СКВ в последнее десятилетие повысилась, смертность остается высокой ввиду тяжелого течения болезни и токсичности медикаментозной терапии. Последние исследования показали, что комбинация ритуксимаба и циклофосфамида позволяет не только повысить эффективность терапии, но и уменьшить число нежелательных явлений у большого числа детей с СКВ [30].

Данные по безопасности ритуксимаба у детей с СКВ противоречивы. Так, в исследовании ритуксимаба у 7 детей с СКВ не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [31]. В другом исследовании препарата у 19 детей с СКВ было зарегистрировано только 5 случаев инфекции, вызванной *Varicella zoster* [32]. Напротив, в исследовании эффективности ритуксимаба у 11 пациентов с ювенильной СКВ в 45% случаев были зафиксированы серьезные нежелательные явления, включавшие септицемию, нейтро- и тромбоцитопению [26]. Опубликованы данные о летальном исходе ребенка с СКВ, лечившегося ритуксимабом, от инфекционного эндокардита [33].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание серьезность нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у детей с СКВ, необходимы данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для определения длительности эффекта, подбора оптимальной дозы препарата и его безопасности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty R.E., Laxer R.M. Systemic lupus erythematosus. In: J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley (eds.). Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2005. P. 342–391.
2. Tucker L.B., Menon S., Scharler J.G., Isenberg D.A. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34: 866–872.
3. Carreno L., Lopez-Longo F.J., Monteagudo I. Rodriguez-Mahou M., Bascones M., Gonzalez C.M., Saint-Cyr C., Lapointe N. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999; 8: 287–292.
4. Costallat L.T., Coimbra A.M. Systemic lupus erythematosus; clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994; 12: 603–607.
5. Cervera R., Kamashtha M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P., Domenech I., Aydingug A.O., Jedryka-Goral A., de Ramon E. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine.* 1993; 72: 113–124.
6. Pugh-Bernard A.E., Cambier J.C. B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006; 18: 451–455.
7. Mohan C., Datta S.K. Lupus: key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1995; 77: 209–220.
8. Prodeus A.P., Goerg S., Shen L.M., Pozdnyakova O.O., Chu L., Alicot E.M., Goodnow C.C., Carroll M.C. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity.* 1998; 9: 721–731.
9. Yurasov S., Wardemann H., Hammersen J. Tsuiji M., Meffre E., Pascual V., Nussenzweig M.C. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 2005; 20: 703–711.
10. Shan D., Ledbetter J.A., Press O.W. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2000; 48: 673–683.
11. Flieger D., Renoth S., Beier I., Sauerbruch T., Schmidt-Wolf I. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol.* 2000; 204: 55–63.
12. Alas S., Emmanouilides C., Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 709–723.
13. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. Young F., Sanz J., Rosenblatt J., Looney R.J. The relationship of Fc $\gamma$ R3 genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 455–459.
14. Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 520–535.
15. El-Hallak M., Binstadt B.A., Leichtner A.M. Bennett C.M., Neufeld E.J., Fuhlbrigge R.C., Zurakowski D., Sundel R.P. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J. Pediatr.* 2007; 150: 376–382.
16. Giulino L.B., Brussel J.B., Neufeld E.J. Pediatric and Platelet Immunology Committees of the TMH Clinical Trial Network. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J. Pediatr.* 2007; 150: 338–344.
17. Bensler S.M., Silverman E.D. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Clin. North Am.* 2005; 5: 443–467.
18. Saito K., Nawata M., Nakayamada S., Tokunaga M., Tsukada J., Tanaka Y. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus.* 2003; 12: 798–800.
19. Kotani T., Takeuchi T., Kawasaki Y., Hirano S., Tabushi Y., Kagitani M., Makino S., Hanafusa T. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti CD20 antibody (rituximab) in patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006; 15: 683–685.
20. Gomard-Menneson E., Ruivard M., Koenig M., Woods A., Magy N., Ninet J., Rousset H., Salles G., Broussolle C., Syve P. Treatment of isolated severe immune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus.* 2006; 15: 223–231.
21. Perrotta S., Locatelli F., La Manna A., Cennamo L., De Stefano P., Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for lifethreatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 465–467.
22. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U., Perrotta S., Amendola G., Rosito P., Jankovic M., Pierani P., De Stefano P., Bonora M.R., Locatelli F. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 2003; 101: 3857–3861.
23. Willems M., Haddad E., Niaudet P., Kone-Paut I., Bensman A., Cochat P., Deschenes G., Fakhouri F., Leblanc T., Llanas B., Loirat C., Pillet P., Ranchin B., Salomon R., Ulinski T., Bader-Meunier B. French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J. Pediatr.* 2006; 148: 623–627.
24. Abdwani R., Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus.* 2009; 18: 460–464.
25. Laxer R.M. Pharmacology and drug therapy. In: J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley (eds.). Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2005. P. 76–141.
26. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S., Lucas M.S., Goodrich A., Park K., Pearson M., Waselenko J.K., Ling G., Grever M.R., Grillo-Lopez A.J., Rosenberg J., Kunkel L., Flinn I.W. Rituximab using a thrice-weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153–2164.
27. Package insert: Rituxan (rituximab). San Diego, CA: IDEC Pharmaceuticals Corp. 2003.
28. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Семикина Е.Л., Исаева К.Б., Лисицын А.О., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного артрита. *Вопр. совр. педиатрии.* 2009; 8 (5): 19–30.
29. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30 (9): 1163–1172.
30. MacDermott E.J., Lehman T.J. Prospective, open-label trial of rituximab in childhood systemic lupus erythematosus. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2006; 8: 439–441.
31. Marks S.D., Patey S., Borgan P.A., Hasson N., Pilkington C., Woo P., Tullus K. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3168–3173.
32. Poldolskaya A., Stdermann M., Pilikington C., Mark S.D., Tullus K. Bcell depletion therapy for 19 patients with refractory lupus erythematosus. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 401–406.
33. Nwobi O., Abitbol C.L., Chandar J., Seeherunvong W., Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 413–419 (abstract).