

Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой

Цанян М.Э., Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Асеева Е.А., Меснянкина А.А.

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

В статье представлен аналитический обзор литературы, посвященный вопросам применения ритуксимаба (РТМ) у больных системной красной волчанкой (СКВ). Рассмотрены современные взгляды на механизмы действия РТМ, его эффективность при различных органных повреждениях у больных с СКВ, в частности при волчаночном нефрите и поражении центральной нервной системы. Представлены данные, свидетельствующие о целесообразности применения РТМ у больных с высокой активностью СКВ, особенно при развитии рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Уделено внимание стероид-сберегающему эффекту РТМ и снижению риска развития необратимых органных повреждений, ассоциированных с высокими дозами преднизолона. Обсуждаются возможность применения биоаналога РТМ (ацеллбия), а также перспективы терапии РТМ при ранней СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб.

Контакты: Мария Эдуардовна Цанян; maridoc@bk.ru

Для ссылки: Цанян МЭ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2017;11(4):73–78.

Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus
Tsanyan M.E., Solovyev S.K., Nasonov E.L., Aseeva E.A., Mesnyankina A.A.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper presents an analytical literature review of the use of rituximab (RTM) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It considers current views on the mechanisms of action of RTM, its efficacy in different organ damages in patients with SLE, particularly in those with lupus nephritis and central nervous system involvement. There is evidence suggesting that it is expedient to use RTM in patients with high activity of SLE, especially when the latter is refractory to standard therapy with glucocorticoids and cytostatics. Attention is paid to the steroid-sparing effect of RTM and to the reduction of the risk of irreversible organ damages associated with high-dose prednisone. The paper discusses the possibility of using a RTM biosimilar (Acellbia) and prospects of RTM therapy for early SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; anti-B therapy, rituximab.

Contact: Maria Eduardovna Tsanyan; maridoc@bk.ru

For reference: Tsanyan ME, Solovyev SK, Nasonov EL, et al. Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):73–78.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-73-78>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которая характеризуется системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и систем, многообразием клинических проявлений, вариантов течения и исходов. Течение СКВ непредсказуемо, периоды обострений чередуются с периодами ремиссии [1, 2]. В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ, что связано с их поликлональной активацией, продукцией антител к собственным антигенам. В-клетки также продуцируют различные цитокины, хемокины и могут действовать как антиген-презентирующие клетки [3].

Большинство используемых препаратов (азатиоприн — АЗА, метотрексат — МТ, микофенолата мофетил — МФМ) официально не зарегистрированы для терапии СКВ. «Золотой стандарт» лечения острых, самых тяжелых форм СКВ и волчаночного нефрита (ВН) — циклофосфамид (ЦФ) также официально применяется по незарегистрированным показаниям, однако он включен в рекомендации EULAR, ACR и

Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению СКВ и широко назначается таким пациентам во многих странах мира [1, 4, 5].

Применение стандартной терапии весьма успешно уменьшает частоту обострений заболевания, вместе с тем данная терапия часто ассоциируется с возникновением тяжелых осложнений (вирусные и бактериальные инфекции, снижение минеральной плотности костной ткани, раннее развитие асептических некрозов, недостаточность гонад, бесплодие, остеопороз с переломами костей и т. д.). Исследования, проведенные группой SLICC, показали, что длительное использование глюкокортикоидов (ГК) является главной причиной, приводящей к повреждению органов и увеличению числа летальных исходов [6–8]. Установлено, что такое повреждение коррелирует с суточной дозой ГК и его риск увеличивается, если она превышает 6 мг/сут [9]. S.A. Chambers и соавт. [10] показали, что увеличение индекса повреждения на 1 пункт ассоциируется с повышением риска летальности в 1,32 раза. В российской когорте боль-

Таблица 1. Исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности РТМ у больных СКВ

Автор, год	n	Длительность наблюдения	Доза РТМ	Сопутствующая терапия	Клинический эффект, %	Повторные курсы, %
Gracia-Tello В. и соавт., 2017 [18]	16 больных СКВ	4,5 [1–7] года	По 1 г в 1-й и 14-й дни	ГК, ЦФ, ГХ, АЗА, МФМ	70	–
Aguilar R. и соавт., 2017 [19]	115 больных СКВ	14 лет	2 г	ЦФ, ГХ, ГК	67 (ПО – 40, ЧО – 27)	53
Tanaka Y. и соавт., 2016 [20]	34 больных СКВ	53 нед	По 1 г в 1-й, 15-й, 169-й и 183-й дни	ГК	76,5 (ПО – 47,1, ЧО – 29,4)	100
Iassaitino L. и соавт., 2015 [21]	145 больных СКВ	27,3±18,5 мес	2 г	НД	85,8 (ПО – 45,5, НЯ – 23,8, инфекции – 16,4, ИР – 3,8)	35
Цзянян М.Э. и соавт., 2014 [22]	97 больных СКВ	18 [12–36] мес	4×375 мг/м ² (n=49), 1 г (n=37), 1,5 г (n=4), 0,5 г (n=7)	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА, плаквенил	82 (ПО – 55, ЧО – 27, НЭ – 11, ЛИ – 7)	42
Motopí G. и соавт., 2014 [23]	17 больных ВН	12 мес	2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА	ПО – 70,6, ЧО – 29,4	–
Condon M.B. и соавт., 2013 [24]	50 больных ВН (III–V стадия)	40,75 мес	2 инфузии по 1 г	МФМ	90 (ПО – 72, ЧО – 18), НЯ – 18, ЛИ – 4	–
Jonsdottir T. и соавт., 2013 [25]	25 больных ВН	36 [9–95] мес	4×375 мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, МФМ, ЦФ, АЗА	88 (ПО – 64, ЧО – 24, О – 24)	–
Duxbury V. и соавт., 2013 [26]	1243 больных СКВ (метаанализ 30 исследований)	НД	НД	НД	BILAG: ПО – 46,7, ЧО – 37,9; SLEDAI: ПО – 56,6, ЧО – 30,9	–
Weidenbusch M. и соавт., 2013 [27]	300 больных ВН	60 [12–120] нед	4×375 мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА, МТ	76	–
Diaz-Lagares C. и соавт., 2012 [28]	164 больных ВН	12 мес	4×375 мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ	ПО – 30, ЧО – 37, НЭ – 33	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; НЭ – неэффективность; ЛИ – летальный исход; О – обострение; НЯ – нежелательные реакции; ИР – инфузионные реакции; НД – нет данных.

ных СКВ также отмечена корреляция дозы ГК с повреждением органов и систем [11]. Однако стандартная терапия не всегда эффективна, и частые рецидивы заболевания приводят к необратимому повреждению органов [12].

В настоящее время при терапии СКВ используется принцип «Лечение до достижения цели» (T2T – «Treat to Target»). Терапия СКВ должна быть направлена на достижение и поддержание ремиссии, уменьшение частоты обострений, предотвращение повреждения органов и осложнений лечения, снижение риска коморбидных заболеваний, улучшение качества жизни пациентов [2, 13–15].

Более 10 лет в лечении рефрактерной СКВ применяется генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб (РТМ, Mabтера®), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG1 к мембранному CD20-антигену В-клеток. CD20-молекула присутствует на всех стадиях созревания В-клеток за исключением ранних предшественников В-клеток, плазматических клеток. Связываясь с CD20-молекулой на В-клетках, РТМ вызывает их деплецию посредством антиген-зависимой клеточной цитотоксичности, индукции апоптоза, комплемент-опосредованной цитотоксичности [16, 17].

Эффективность и безопасность РТМ у больных активной СКВ с недостаточной эффективностью ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками неоднократно продемонстрирована в открытых неконтролируемых исследованиях, в регистрах разных стран, в том числе России (табл. 1).

R. Aguilar и соавт. [19] проведено ретроспективное одноцентровое многолетнее исследование (2000–2013), в котором оценивали влияние терапии РТМ у 115 больных СКВ. Терапия проводилась по схеме: 2 инфузии РТМ по 1 г с интер-

О Б З О Р Ы

Таблица 2. РПКИ, в которых изучалось применение РТМ у больных СКВ

Исследование	n	Длительность РПКИ, схема терапии	Критерии включения	Результаты на 52-й неделе	НЯ
EXPLORER [36] (фаза III)	257 (42% – азиаты, испанцы и африканцы)	52 нед, РТМ (по 1 г × 2), в группе ПБ дополнительно назначали ГК и базисную терапию	≥1 BILAG A или ≥2 BILAG B	ПО в группе РТМ – 12%, в группе ПБ – 16%. ЧО в группе РТМ – 17%, в группе ПБ – 13%	НЯ и ИР сопоставимы в двух группах
LUNAR [37] (фаза III)	144 (69% – азиаты, испанцы и африканцы)	РТМ (1 г × 2), в группе ПБ дополнительно использовали высокие дозы ГК и МФМ (3 г/сут)	Подтвержденный биопсией почки ВН III/IV стадии	ПО в группе РТМ – 26%, в группе ПБ – 31%. ЧО в группе РТМ – 31%, в группе ПБ – 15%	Нейтропения, лейкопения, гипотензия чаще наблюдались в группе РТМ

валом в 2 нед с премедикацией метилпреднизолоном, антигистаминными препаратами. Пациенты также получали ЦФ, гидроксихлорохин (ГХ), низкую дозу ГК. На фоне повторных курсов РТМ ответ на терапию (частичный и полный) получен у 70% больных с различными клиническими проявлениями. У большинства пациентов на момент обострения наблюдалась неполная деплеция CD19⁺-лимфоцитов, что требовало проведения повторных курсов терапии РТМ. Нежелательные явления наблюдались редко. Отмечен один случай реактивации гепатита В, один летальный исход в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома на фоне инфузии ЦФ. Аналогичные данные получены в российской группе больных [22].

В последние годы в терапии СКВ особое место уделяется предотвращению повреждений органов и систем в результате активности и частых рецидивов основного заболевания, а также длительной терапии ГК и цитостатиками. В различных исследованиях продемонстрирован стероид-сберегающий эффект РТМ в процессе индукции ремиссии [20, 23–25, 28–30]. В последние годы РТМ весьма успешно применяется у больных СКВ и ВН без ГК или с назначением малых доз ГК [24, 29, 31–33]. Предпринимаются попытки использования РТМ у пациентов с ранней СКВ [18, 32].

В. Gascia-Tello и соавт. [18] оценивали эффективность РТМ при длительном наблюдении (более 7 лет) у 16 больных с ранней СКВ. Контрольная группа состояла из 48 пациентов, которым проводили стандартную терапию ГК, ГХ и цитостатиками. Индекс BILAG, уровень антидсДНК были достоверно выше в группе больных, получавших РТМ по сравнению с группой больных, которым назначали стандартную терапию ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно). Через 12 мес у всех пациентов, леченных РТМ, сохранялась деплеция В-клеток. При обострении проводились повторные курсы терапии РТМ. Авторы установили, что у пациентов, получавших РТМ, значительно реже наблюдались обострения, более достоверно снижались индекс активности BILAG и уровень анти-дсДНК, а индекс повреждения SLICC/ACR имел более низкое значение, что дало возможность использовать меньшие дозы ГК, чем в контрольной группе. Авторы предлагают назначать РТМ в качестве препарата первой линии у пациентов с ранней СКВ.

В исследовании R. Реррег и соавт. [29] показано, что повторные курсы РТМ необходимы для достижения, поддержания ремиссии СКВ и снижения суточной дозы ГК. С це-

лью достижения и поддержания более продолжительной деплеции В-лимфоцитов РТМ часто используется в комбинации с ГК и цитостатиками [34]. Однако Е.К. Li и соавт. [35] не выявили различий в эффективности монотерапии РТМ и комбинации РТМ с ЦФ.

Хотя в многочисленных открытых, в двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) II/III фазы по применению РТМ у больных СКВ (EXPLORER, LUNAR) продемонстрирована эффективность этого препарата, значимых различий в ответе на терапию в группе РТМ и группе плацебо не обнаружено (табл. 2).

Неудачи в данных исследованиях можно объяснить плохо подобранными группами пациентов, слишком малым сроком наблюдения, применением высоких доз ГК и цитостатиков в группе плацебо, умеренной активностью СКВ и отсутствием рефрактерности к ранее проводимой стандартной терапии. Однако в группе больных, получавших РТМ, отмечены более выраженное снижение концентрации антидсДНК, повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента, развитие деплеции В-клеток по сравнению с группой плацебо. Также в некоторых подгруппах пациентов (испанцы, афроамериканцы) эффективность РТМ была существенно выше. Несмотря на отрицательный результат, полученный в РПКИ, РТМ включен в рекомендации EULAR, ACR и Ассоциации ревматологов России для лечения тяжелых рефрактерных форм СКВ [1, 38, 39, 40].

Т. Собо-Ibanez и соавт. [41] проанализировали данные применения РТМ у больных с экстраренальными проявлениями СКВ (два открытых неконтролируемых исследования и когортные исследования) у 1231 пациента. Авторы установили, что в этой группе больных терапия РТМ была эффективной и безопасной. На фоне лечения отмечались снижение активности заболевания и иммунологических параметров, а также стероид-сберегающий эффект РТМ у больных с экстраренальными проявлениями СКВ.

М. Tokunaga и соавт. [42] продемонстрировали 100% положительный эффект применения РТМ у пациентов с рефрактерной СКВ с нейропсихическими проявлениями. J. Narvaez и соавт. [43] проанализировали данные об использовании РТМ у пациентов с рефрактерными нейропсихическими проявлениями СКВ которым назначали различные схемы лечения. Наиболее часто больные получали 2 инфузии РТМ по 1 г с интервалом в 15 дней. Во всех случаях РТМ применяли в комбинации с ГК. Ответ на терапию наблюдался у 85% больных, из них у 50% полный ответ и у 35% ча-

стичный. Обострение развилось у 45% пациентов в среднем через 17 мес после начала терапии. Используемые схемы лечения не имели различий по таким параметрам, как ответ на терапию, переносимость и нежелательные явления. Длительные наблюдения больных с нейropsychическими проявлениями СКВ на фоне терапии РТМ отсутствуют, в настоящее время РТМ используется в качестве терапии второй линии у пациентов с острой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ с нейropsychическими проявлениями [44].

Е.М. Vital и соавт. [45] показали, что ответ на терапию РТМ у больных с поражением кожи зависит от субтипа кожных проявлений. У больных с хронической кожной волчанкой выраженного ответа на терапию РТМ добиться не удалось, новые участки поражения кожи появлялись у больных с деплецией В-лимфоцитов. Сделано предположение, что появление и активность поражения кожи не зависят от деплеции В-клеток. В последние 50 лет значительно увеличилась выживаемость больных СКВ благодаря внедрению в клиническую практику ГК, цитостатиков, применению диализа, трансплантации почек. Высокие дозы ГК в комбинации с цитостатиками широко используются у больных СКВ с поражением жизненно важных органов. Однако на фоне такой терапии повреждение органов и систем драматически возрастает [46].

Альтернативным стероид-сберегающим препаратом является РТМ. С 2002 г. специалисты проявляют интерес к его применению у больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии. Различные открытые неконтролируемые исследования показали эффективность и стероид-сберегающий эффект РТМ. Весьма примечательно клиническое исследование RITUXILUP (сравнительная оценка применения РТМ + МФМ и ГК + МФМ у больных с ВН), которое продемонстрировало эффективность и стероид-сберегающий эффект РТМ при длительном наблюдении [24]. За последние 50 лет не зарегистрированы новые препараты для лечения ВН и самых тяжелых форм СКВ.

Несмотря на неудачу двух РПКИ (EXPLORER и LUNAR), посвященных применению РТМ у больных СКВ, РТМ по-прежнему продолжают использовать в реальной клинической практике в разных странах мира у больных с острыми и самыми тяжелыми формами СКВ. Более того, предпринимаются попытки назначения РТМ в дебюте СКВ у пациентов с различными клиническими проявлениями для предотвращения нежелательных реакций ГК, цитостатиков и развития обострений [32].

Применяемые схемы лечения (4 еженедельные инфузии по 375 мг/м² или 2 инфузии по 1 г с интервалом в 2 нед) позволяют достичь деплеции В-лимфоцитов, что ассоциируется с ответом на терапию. Достоверных различий ответа при использовании разных схем не обнаружено. Раннее восстановление В-лимфоцитов и неполная деплеция часто ассоциируются с развитием обострения СКВ и недостаточной эффективностью терапии [25, 47]. Повторные курсы РТМ необходимы для достижения, поддержания ремиссии СКВ и снижения суточной дозы ГК [19].

Длительное влияние биологических препаратов у больных СКВ до конца не изучено. Дальнейшее наблюдение и РПКИ позволят оценить эффективность и безопасность терапии РТМ.

В настоящее время синтезирован первый российский препарат на основе моноклональных антител, биоаналог Мабтеры® – Ацеллбия®. В России этот препарат зарегистрирован в 2014 г. Его разработка и производство осуществляются компанией BIOCAD на территории Российской Федерации.

Проводились клинические исследования, подтвердившие отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® у больных с В-клеточной неходжкинской лимфомой [48].

Опубликованы данные сравнительного исследования эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера® BIORA (BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis) у больных ревматоидным артритом (РА), у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным. Дополнительно оценивалось влияние «переключения» с Ацеллбии® на Мабтеру® на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности при РА. Исследование проводилось на базе 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси, Украине и Индии. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исход лечения. В целом полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий с препаратом Мабтера® в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности и возможности его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА, а, вероятно, и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях [49].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С.429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
2. Mok CC. Treat-to-Target in systemic lupus erythematosus: are we there yet? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):675-80. doi: 10.1586/17512433.2016.1146589
3. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37. doi: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
4. Bertsias G, Ionnidis JP, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195-205. Epub 2007 May 15. doi: 10.1136/ard.2010.130476.
5. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5.
6. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016 Nov 22;3(1):e000157. eCollection 2016. doi: 10.1136/lupus-2016-000157.
7. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al.

О Б З О Р Ы

- Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.
8. Tarr T, Papp G, Nagy N, et al. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(2):327-333. doi: 10.1007/s10067-016-3492-6.
9. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828. Epub 2009 Feb 4.
10. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
11. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕС-САНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-11. [Aseeva EA, Soloviyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):404-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
12. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347. Epub 2015 Jul 29.
13. Ugarte-Gil MF, Burgos PI, Alarcon GS. Treat to target in systemic lupus erythematosus: a commentary. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug;35(8):1903-1907. doi: 10.1007/s10067-016-3346-2. Epub 2016 Jul 12.
14. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
15. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
16. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):154-63. doi: 10.1111/1756-185X.12463.
17. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52.
18. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182.
19. Aguiar R, Araujo C, Martines-Coelho G, Isenberg D. Use of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Experience Over 14 Years. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Feb;69(2):257-262. doi: 10.1002/acr.22921.
20. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):80-6. doi: 10.3109/14397595.2015.1060665. Epub 2015 Aug 19.
21. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4):449-56. Epub 2015 Jun 8.
22. Цнян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;(52)2:159-68. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-68. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168.
23. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1570-7. doi: 10.1093/rheumatology/ker462. Epub 2014 Feb 6.
24. Condon MB, Damien A, Pepper R, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5.
25. Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab: clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):847-55. doi: 10.1093/rheumatology/kes348. Epub 2013 Jan 3.
26. Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2013 Dec;22(14):1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295. Epub 2013 Oct 17.
27. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan;28(1):106-11. doi: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 3.
28. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012 Mar;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009. Epub 2011 Oct 18.
29. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec;24(12):3717-23. doi: 10.1093/ndt/gfp336. Epub 2009 Jul 17.
30. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: clinical response compared to literature and immunological reassessment. *Autoimmun Rev.* 2015 Dec;14(12):1123-30. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.017. Epub 2015 Aug 2.
31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-31. doi:10.1002/art.10461.
32. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regime. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476-81. doi: 10.1093/rheumatology/ker337.
33. Tedeschi B, Arnaud L, Hie M, et al. Successful treatment of combined proliferative and membranous lupus nephritis using a full corticosteroid-free regimen. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):474-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204385. Epub 2013 Sep 3.
34. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, et al. In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Med.* 2014 Feb 17;12:30. doi: 10.1186/1741-7015-12-30.
35. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide bet-

- ter than Rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):892-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep124.
36. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011 Jun;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802. Epub 2011 Apr 8.
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
38. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
39. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
40. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):650-657. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011. Epub 2017 Apr 18.
41. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002. Epub 2014 Apr 13.
42. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):470-5. Epub 2006 Nov 15. doi: 10.1136/ard.2006.057885.
43. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004. Epub 2011 Aug 27.
44. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
45. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1586-91. doi: 10.1002/art.39085.
46. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Mar;39(3):238-44. doi:10.1093/rheumatology/39.3.238
47. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3038-47. doi: 10.1002/art.30466.
48. Капланов КД, Зарицкий АЮ, Алексеев СМ и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2014;(16):38-44 [Kaplanov KD, Zaritskii AYU, Alekseev SM, et al. Beginning of an era of application of biosimilars of monoclonal antibodies in oncology: Current international recommendations and findings of the first Russian biosimilars rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya*. 2014;(16):38-44. (In Russ.)].
49. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016(54)5:510-9. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519

Поступила 15.09.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.