

Применение ритуксимаба при идиопатическом гломерулонефрите и системных заболеваниях с поражением почек

(Обзор литературы)

Е.В. Захарова

Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва

Rituximab in treatment of idiopathic glomerulonephritis and systemic diseases affecting kidneys

Review

E.V. Zakharova

Botkin Moscow city hospital, Moscow

Ключевые слова: ритуксимаб, иммуносупрессивная терапия, гломерулонефрит, системная красная волчанка, системные васкулиты.

В данном обзоре мы представляем данные международной литературы, касающиеся обоснования, дозирования и результатов применения анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаба) при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом, системной красной волчанке, АНЦА-ассоциированных васкулитах и HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите.

We present here a review of data concerning rationale, dosage and efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome, systemic lupus erythematosus, ANCA-associated vasculitis and HCV-associated cryoglobulinemia.

Key words: rituximab, immunosuppressive therapy, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis.

Выбор оптимальных режимов иммуносупрессивной терапии хронических гломерулонефритов быстропрогрессирующего течения или протекающих с нефротическим синдромом (НС), как идиопатических, так и в рамках системных заболеваний (таких, как мембранозная нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, волчаночный нефрит, криоглобулинемический нефрит, гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах), остается до настоящего времени неразрешенной проблемой. Глюкокортикостероиды и цитостатические препараты, традиционно применяемые на протяжении последних 50 лет, не всегда достаточно эффективны и обладают большим количеством побочных эффектов. Нередко течение заболевания носит рефрактерный характер и устойчиво к длительному применению высоких доз кортикостероидов и цитостатиков, что обуславливает неблагоприятный почечный прогноз и прогноз для жизни пациентов преимущественно трудоспособного возраста.

Поиски альтернативных способов лечения, в том числе с использованием препаратов, селективно подавляющих В-лимфоциты и снижающих секрецию иммуноглобулинов, направленных против антигенов почечных клубочков, продолжают до настоящего времени. Среди селективных препаратов, применяемых в последние годы в лечении гломерулярных болезней, большой интерес представляет

ритуксимаб – химерические моноклональные антитела IgG1, ингибирующие CD20-медиаторную пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов и вызывающие комплемент-зависимую и антительно-опосредованную деструкцию В-клеток [2, 5, 32].

В-лимфоциты занимают важное место в функционировании иммунной системы. В контексте аутоиммунной патологии аутореактивные свойства Т-лимфоцитов поддерживаются В-лимфоцитами посредством представления антигенов либо костимуляции. В-клетки антиген-специфичны и способны к клональной экспансии, амплифицируя иммунный ответ. Т-клеточные цитокины влияют на активность В-клеток через поверхностные рецепторы, после активации и созревания В-клетки перемещаются в участки воспаления, что ведет к рекрутированию воспалительных клеток и дифференциации плазмобластов. Тем самым В-лимфоциты играют важную патогенетическую роль в развитии многих заболеваний почек. Пролiferация В-лимфоцитов медируется CD20-антигеном – мембранным белком-рецептором В-лимфоцитов, общим маркером В-клеток. Связывание ритуксимаба с CD20 ведет к гибели В-лимфоцитов вследствие антительно-медиаторной и комплемент-зависимой цитотоксичности. Поскольку CD20 является поверхностным рецептором, который экспрессируется только на В-лимфоцитах (как на незрелых, так и на зрелых нормальных или злокачественных), но не

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, отд. нефрологии

Телефон: +7(495) 945-97-96 Е.В. Захарова

E-mail: helena.zakharova@gmail.com

экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, плазматических клетках и клетках здоровых тканей, использование ритуксимаба позволяет селективно подавлять только В-лимфоциты, без подавления предшественников В-клеток и плазматических клеток. Введение ритуксимаба еженедельно в течение 4 недель приводит к снижению количества периферических В-клеток в течение 6–12 месяцев [5, 17, 32].

Впервые ритуксимаб был использован в конце 90-х годов прошлого столетия у пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ), и в 1997 г. этот препарат был лицензирован для лечения рефрактерных и рецидивирующих вариантов НХЛ. С этого времени более 950 000 пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови получали лечение ритуксимабом в качестве индукционной и поддерживающей терапии. В 2006 г. ритуксимаб был лицензирован для лечения больных с ревматоидным артритом [11, 32]. Учитывая важную патогенетическую роль В-лимфоцитов при многих заболеваниях почек и аутоиммунных системных заболеваниях, изучается роль ритуксимаба в лечении различных форм хронического гломерулонефрита и системных заболеваний с поражением почек.

Хронический гломерулонефрит

1. Мембранозная нефропатия (МН). МН – иммуноопосредованное заболевание, являющееся наиболее частой причиной развития нефротического синдрома у взрослых и ассоциированное с субэпителиальным отложением депозитов IgG и C-3 на гломерулярной базальной мембране. При МН показана роль В-лимфоцитов как антиген-представляющих клеток с повышением экспрессии CD20 мРНК у больных с МН, а также В-зависимое образование патогенных антител. Было показано также, что ингибирование В-лимфоцитов оказывает положительное воздействие на течение процесса в экспериментальных моделях МН на мышах. Клинические наблюдения продемонстрировали активацию В-лимфоцитов у пациентов с МН. Клинически подтверждена эффективность препаратов, направленных против В-лимфоцитов, таких, как циклофосфамид, который неселективно подавляет функцию В-клеток и секрецию иммуноглобулинов, однако токсические эффекты препарата ограничивают его применение [2, 11].

В проспективном исследовании Ruggenenti у 8 больных с МН и НС, ранее не получавших иммуносупрессии, применяли ритуксимаб в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель, через месяц было достигнуто значительное снижение протеинурии [21, 23]. Через год у 2 больных констатирована полная ремиссия НС, у 3 больных – частичная ремиссия. Rossi и Sobo применяли ритуксимаб у пациентов, рефрактерных к традиционной иммуносупрессивной терапии, в обоих случаях с успехом [8, 22]. Еще в одном проспективном исследовании [11] ритуксимаб также был использован у 15 пациентов с МН и НС, не получавших ранее иммуносупрессантов. Препарат вводился в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Полная или частичная ремиссия была достигнута у 60% больных, авторы постулируют необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований в этой области.

2. Болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГ). Эти заболевания, протекающие в большинстве случаев с клиникой НС, по современным представлениям образуют континуум. Патогенез остается не вполне ясным до настоящего време-

ни: предполагается, что наиболее важным звеном является Т-клеточный иммунный ответ, В-лимфоциты играют регуляторную роль. Эффективность кортикостероидной терапии при ФСГ не превышает 60%, циклофосфамид может быть эффективен в поддержании достигнутой ремиссии, однако его применение не увеличивает частоты развития ремиссий.

Опыт использования ритуксимаба при БМИ ограничен, в 5 публикациях приводятся результаты применения ритуксимаба в общей сложности у 7 больных с БМИ, из них у 4 больных с часто рецидивирующим и у 3 больных с рефрактерным НС, во всех случаях достигнута ремиссия заболевания [3, 12, 15, 16, 29]. Имеется также наблюдение быстрого развития устойчивой ремиссии у пациента с БМИ, резистентного к кортикостероидам и микофенолата мофетилу [33].

При ФСГ ритуксимаб применяли преимущественно при рецидивах в трансплантате, приводятся данные о 12 больных, из которых у 8 достигнута полная или частичная ремиссия [2]. Имеются сведения о 3 случаях лечения ритуксимабом ФСГ собственных почек у детей. В одном из них имело место часторецидивирующее течение (35 рецидивов за 15 лет) на фоне терапии стероидами, циклофосфамидом, циклоспорином и такролимусом и развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) в возрасте 15 лет. Применение ритуксимаба в стандартных дозировках привело к ремиссии НС и ИТП, сохранявшейся в течение 13 месяцев наблюдения [4]. Серьезных нежелательных явлений при использовании ритуксимаба при БМИ/ФСГ, так же как и при МН, не отмечено.

Системные заболевания

1. Системная красная волчанка (СКВ). Аутоиммунное заболевание с мультисистемным поражением, частота поражения почек достигает 75%, волчаночный нефрит (ВН) протекает во многих случаях с клиникой нефротического синдрома, возможно также развитие быстропрогрессирующего нефрита (БПГН). Основные патогенетические механизмы СКВ связаны с продукцией антиядерных антител и отложением иммунных комплексов. В-лимфоциты играют центральную роль в патогенезе СКВ, выступая как иницирующие, амплифицирующие и эффекторные клетки. Они презентуют аутоантигены, индуцируют Т-хелперы и эффекторные Т-клетки, поддерживают клеточную память Т-лимфоцитов, ингибируют регуляторные Т-клетки, секретируют провоспалительные цитокины и хемокины. Большое значение в настоящее время придается нарушениям взаимодействия В-лимфоцитов с антиген-представляющими клетками и гиперреактивности В-лимфоцитов. Терапия кортикостероидами, циклофосфамидом и препаратами микофеноловой кислоты у части больных оказывается неэффективной, по данным недавно завершеного исследования ALMS эффективность индукционной терапии составляет 53–56% [27, 32].

К 2007 г. опубликованы результаты 6 неконтролируемых исследований по применению ритуксимаба при СКВ, в том числе у 65 больных с ВН, рефрактерным к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии или с рецидивирующим течением заболевания. При этом только два исследования касались пациентов с пролиферативным ВН [28, 31]. Ритуксимаб вводился в режиме 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель либо в дозе 500–1000 мг дважды, с интервалом в две недели. Положительный эффект достигнут у 49 из 65 больных с ВН [32]. К 2008 г. оценено применение ритуксимаба у 188 пациентов с СКВ по данным

26 отдельных наблюдений и серий наблюдений и 9 проспективных исследований, в целом частота ремиссий составила 91%. В том же году описан первый случай успешного лечения ритуксимабом диффузного легочного кровотечения у пациента с СКВ [20].

По данным исследования EXPLORER, в ходе которого пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ (но без активного ВН) на фоне лечения кортикостероидами и иммуносупрессантами получали также ритуксимаб или плацебо, через 52 недели положительный эффект достигнут у 75% больных в группе ритуксимаба и у 66% больных в группе плацебо [18, 19].

В 2009 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования LUNAR 144 больных с пролиферативным ВН (67% с изменениями IV класса), получавших кортикостероиды и микофенолаты и ритуксимаб/плацебо. Ритуксимаб вводился в дозе 1000 мг в 1, 15, 168 и 182-й дни исследования. По результатам исследования к 52-й неделе отмечено 57% ремиссий в группе пациентов, получавших ритуксимаб, и 49,5% ремиссий в группе плацебо, различия оказались статистически недостоверными [13, 14].

В обоих исследованиях клинические первичные и вторичные конечные точки достигнуты не были, что противоречит данным предшествующих исследований. Не вполне ясно, почему исследования LUNAR и EXPLORER не показали преимуществ ритуксимаба по сравнению с плацебо. По мнению исследователей и экспертов, период наблюдения был слишком коротким, а эффект ритуксимаба не мог быть адекватно оценен на фоне применения высоких доз кортикостероидов и иммуносупрессантов. Предполагается также, что дозы и режимы введения ритуксимаба требуют дальнейшей отработки. Кроме того, высказывается мнение, что в обоих исследованиях в качестве иммуносупрессанта использовали не циклофосфамид, а другие препараты, тогда как в ранее проводившихся неконтролируемых исследованиях применяли инфузии циклофосфамида в сочетании с ритуксимабом, и положительный эффект был обусловлен синергическим действием этих препаратов [5, 9, 27].

2. АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ). Группа воспалительных заболеваний, ассоциированных с продукцией аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и протекающих с некротизирующим поражением мелких сосудов многих органов и систем. Частота поражения почек достигает 85–100%, при этом БПГН развивается у 60–85% больных. Роль В-лимфоцитов в патогенезе ААВ подтверждается обнаружением аномальных кластеров В-клеток в непосредственной близости от АНЦА-положительных клеток при биопсии слизистой полости носа, а также обнаружением В-лимфоцитов, продуцирующих АНЦА, в крови пациентов с ААВ. Кроме того, регуляция Т-лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе ААВ, зависит от функции В-лимфоцитов [17]. Терапия кортикостероидами и циклофосфамидом при ее своевременном начале может быть эффективна до 80% случаев, однако заболевание характеризуется рецидивирующим течением, а длительное лечение ассоциировано с большим количеством побочных эффектов. Обоснованием для применения ритуксимаба при ААВ является предположение, что элиминация CD20 В-клеток может приводить к транзиторному удалению патогенных антител и, таким образом, развитию ремиссии заболевания [5].

К 2007 г. опубликованы результаты 7 неконтролируемых исследований по применению ритуксимаба у больных с ААВ, рефрактерными к стандартной иммуносупрессивной

терапии, в том числе у 33 пациентов с поражением почек. Ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель либо в дозе 500 мг дважды с интервалом в две недели, у 29 больных из 33 достигнута ремиссия заболевания [30]. В 2008 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования RITUXVAS: различий между пациентами, получавшими циклофосфамид, и пациентами, получавшими ритуксимаб, в частоте ремиссий не получено. В том же году появилось сообщение о развитии рецидива у пациента с гранулематозом Вегенера, ранее успешно леченного ритуксимабом [10].

В 2009 г. опубликованы результаты одноцентрового исследования по применению ритуксимаба у пациентов с рефрактерными или рецидивирующими ААВ, ранее получавших кортикостероиды, циклофосфамид и другие иммуносупрессанты. Ритуксимаб вводился четырехкратно с интервалом в 1 неделю в дозе 375 мг/м², у 14 из 15 пациентов достигнута полная или частичная ремиссия заболевания [17].

Также в 2009 г. опубликованы предварительные результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования RAVE, включавшего 197 пациентов с тяжелыми формами ААВ и проводимого для сравнения эффективности ритуксимаба и циклофосфамида. Ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель, циклофосфамид назначался в дозе 2 мг/кг/сутки внутрь, все пациенты получали «пульсы» метилпреднизолона (1000–3000 мг) и преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы. При оценке через 6 месяцев различий между исследуемыми группами не выявлено, результаты наблюдения за 18 месяцев ожидаются в конце 2010 г. [30]. По мнению экспертов, результаты исследования RAVE следует интерпретировать с осторожностью, поскольку введение высоких доз кортикостероидов не позволяет оценить истинную эффективность ритуксимаба [5].

3. Криоглобулинемический васкулит (КГВ). Системный васкулит, возникающий у пациентов со смешанной криоглобулинемией и обусловленный отложением иммунокомплексных депозитов на поверхности эндотелия сосудов мелкого и, реже, среднего калибра различных органов, в том числе и почек. Поражение почек проявляется во многих случаях нефротическим синдромом с прогрессирующим течением и развитием хронической почечной недостаточности. Смешанная криоглобулинемия является следствием экспансии В-клеток, продуцирующих патогенный IgM с активностью ревматоидного фактора. Более чем в 90% случаев причиной смешанной криоглобулинемии является хронический вирусный гепатит С. Иммунокомплексные депозиты содержат ревматоидный фактор (РФ), поликлональный IgG, HCV-РНК и комплемент. В настоящее время считается, что смешанная криоглобулинемия при HCV представляет собой В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, хотя механизмы активации, клональной экспансии и дифференциации с продукцией патологического РФ при хронической HCV-инфекции остаются не вполне ясными. Большая часть активированных В-лимфоцитов подвержена соматическим гипермутациям, что может быть следствием антигенной стимуляции. Было неоднократно показано, что HCV-инфекция ассоциирована в ряде случаев с развитием В-клеточных НХЛ, отвечающих на успешную противовирусную терапию. Известно, что смешанная криоглобулинемия при HCV характеризуется aberrантной РФ+ В-клеточной пролиферацией. Показано было повышение уровня фактора, активирующего В-клетки при HCV со смешанной

криоглобулинемией. Предполагается, что инфицирование В-клеток HCV ведет к злокачественной трансформации, высказана также гипотеза, что для клональной В-клеточной экспансии необходимы специфические белки HCV. Лечение HCV-ассоциированного КГВ с тяжелыми органами поражениями представляет собой сложную задачу и может быть направлено либо на элиминацию вируса как триггерного механизма, либо на подавление В-клеточных аутоиммунных реакций. Однако противовирусная терапия, так же как и лечение кортикостероидами, недостаточно эффективны в отношении гломерулонефрита при HCV-ассоциированном КГВ. Основной целью терапии является достижение длительного вирусологического и клинического ответа и минимизация использования иммуносупрессантов [7, 25].

Опубликованы данные нескольких небольших исследований, касающихся применения ритуксимаба при HCV-ассоциированном КГВ. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель, частота положительных ответов составляла до 80–93%, однако в большинстве случаев через 6–18 месяцев возникали рецидивы. Переносимость препарата в целом была удовлетворительной, однако отмечалось умеренное (в два раза) нарастание уровня виремии, как полагают – за счет снижения гуморального контроля. Эффективность и безопасность повторных курсов ритуксимаба при HCV не изучены. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной длительности, дозировок и повторного применения ритуксимаба при этой патологии [1, 6, 7, 24, 26].

Кроме того, поскольку ритуксимаб не влияет на клиренс вируса и, более того, может провоцировать увеличение вирусной нагрузки, обосновано применение ритуксимаба в сочетании с противовирусной терапией, направленной на блокирование триггерных механизмов. Совсем недавно, в 2010 г., опубликованы результаты проспективного когортного исследования, сравнивавшего эффективность и переносимость ритуксимаба в сочетании с PEG-интерфероном- α /рибавирином и PEG-интерферона- α /рибавирина у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ. 38 пациентов получали комбинацию ритуксимаба (375 мг/м²) еженедельно в течение месяца и затем PEG-интерферон- α (180 μ г или 1,5 μ г/кг) еженедельно плюс рибавирин (600–1200 мг) ежедневно в течение 48 недель. В группу сравнения вошли 55 больных, получавших PEG-интерферон- α /рибавирин в том же режиме. Всего в общей группе больных полная ремиссия достигнута в 73% случаев, криоглобулинемия ликвидировалась в 53% случаев, и длительный вирусологический ответ отмечен в 59% случаев. Переносимость терапии была хорошей. Комбинация ритуксимаба с PEG-интерфероном- α /рибавирином оказалась более эффективна, чем только противовирусная терапия в отношении почечного повреждения (81 и 40% соответственно), ремиссия при этой терапии наступает быстрее. Иммунологический ответ более выражен за счет синергического действия ритуксимаба и противовирусной терапии на В-клетки [25].

Представленные данные свидетельствуют о том, что эффективность ритуксимаба активно изучается при целом ряде идиопатических гломерулонефритов и системных заболеваний с поражением почек во многих странах мира. В частности, европейские группы по изучению васкулитов и системной красной волчанки – EUVAS и EUROLUPUS – приводят результаты контролируемых многоцентровых исследований. В России до настоящего времени опыт применения ритуксимаба при гломерулонефритах и си-

стемных заболеваниях минимальный, публикации на эту тему отсутствуют. Возможности применения ритуксимаба ограничены в связи с труднодоступностью препарата и принятыми в настоящее время показаниями к его использованию (НХЛ, ревматоидный артрит). Хочется надеяться, что данная публикация привлечет внимание нефрологов к современным видам лечения наиболее тяжелых гломерулярных заболеваний и будет способствовать началу исследований в этой области в России.

Литература

1. Ahmed M.S., Wong C.F. Should rituximab be the rescue therapy for refractory mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C? // *J Nephrol*. 2007. Vol. 20. P. 350–356.
2. Ahmed M.S., Wong C.F. Rituximab and nephritic syndrome: a new therapeutic hope? // *NDT*. 2008. Vol. 23. P. 11–17.
3. Bagga A., Sinha A., Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356. P. 2751–2752.
4. Benz K., Dotsch J., Rascher W. et al. Change of course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy // *Pediatr Nephrol*. 2004. Vol. 19. P. 794–797.
5. Bosch X. Rituximab in ANCA vasculitis: bittersweet results // *Nature reviews*. 2010. Vol. 6. P. 137–139.
6. Cacoub P., Delluc A., Saadon D. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? // *Ann Rheum Dis*. 2008. Vol. 67. P. 283–287.
7. Charles E.D., Dustin L.D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia // *Kidney Int*. 2009. Vol. 76. P. 818–824.
8. Cobo M., Hernandez D., Rodriguez C. et al. Successful therapeutic use of rituximab in refractory membranous glomerulonephritis // *Clin Nephrol*. 2006. Vol. 66. P. 54–57.
9. Favas C., Isenberg D.A. B-cell depletion therapy in SLE – what are current prospects for its acceptance? // *Nat Rev Rheumatol*. 2009. Vol. 5. P. 711–2009.
10. Ferrario A.J., Smith S.W., Neil D. et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy-B cells are present in new pathological lesions despite persistent «depletion» of peripheral blood // *NDT*. 2008. Vol. 23. P. 3030–3032.
11. Fervenza F.C., Cosio F.G., Erickson S.B. et al. Rituximab treatment in idiopathic membranous nephropathy // *Kidney Int*. 2008. Vol. 73. P. 117–125.
12. Francois H., Daugas E., Bensman A. et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in adult; first case report and pathophysiological considerations // *Am J Kidney Dis*. 2007. Vol. 49. P. 158–161.
13. Furie R. et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results of randomized, double-blind phase III LUNAR study // *Arthritis Rheum*. 2009 [online].
14. Furie R. et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR trial // *Arthritis Rheum*. 2009 [online].
15. Gilbert R.D., Hulse E., Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephritic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 2006. Vol. 21. P. 1698–1700.
16. Hofstra J.M., Deegens J.K., Wetzels J.F. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome? // *NDT*. 2007. Vol. 22. P. 2100–2102.
17. Lovric S., Erdbruegger U., Kumpers P. et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-center experience with 15 patients // *NDT*. 2009. Vol. 24. P. 179–185.
18. Merrill J.T. et al. Flare assessment in systemic lupus erythematosus (SLE) patients treated with rituximab in phase II/III EXPLORER trial // *Arthritis Rheum*. 2009 [online].
19. Merrill J.T. et al. Treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) with rituximab: 78 week safety data from phase II/III EXPLORER trial // *Arthritis Rheum*. 2009 [online].
20. Nellessen C.M., Page U., Brensing K.A. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report // *NDT*. 2008. Vol. 23. P. 385–386.
21. Remuzzi G., Chiurciu C., Abbate V. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy // *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 923–924.
22. Rossi P., Demoux A.L., Granel B. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody or treatment of refractory autoimmune haemolytic anemia associated with idiopathic membranous nephropathy // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. Vol. 44. P. 403–405.

23. *Ruggenti P., Chiurciu C., Brusegan V. et al.* Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study // *Am J Soc Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1851–1857.
24. *Saadoun D., Rosenzweig M., Landau D. et al.* Restoration of peripheral immune homeostasis after rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 5334–5341.
25. *Saadoun D., Rigon M.R., Sene D. et al.* Rituximab Plus Peg-Interferon-alpha/Ribavirin Compared with Peg-Interferon-alpha/Ribavirin in Hepatitis C-Related Mixed Cryoglobulinemia // *Blood.* 2010. Vol. 116. P. 326–354.
26. *Sansono D., De RE V., Lauetta G. et al.* Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with anti-CD20 // *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 3818–3826.
27. *Sanz I., Lee F.E.* B Cells as Therapeutic Targets in SLE // *Nat Rev Rheumatol.* 2010. Vol. 6. P. 326–337.
28. *Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al.* Remission of proliferative lupus nephritis following B-cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell co-stimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 501–513.
29. *Smith G.C.* Is there a role of rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? // *Pediatr Nephrol.* 2007. Vol. 22. P. 893–898.
30. *Stone J.H. et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for induction remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE) // *Arthritis Rheum.* 2009 [online].
31. *Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., Paredes-Saharopulos O. et al.* Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study // *Arthritis Res Ther.* 2006. Vol. 8. R83.
32. *Walsh M., Jayne D.* Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 676–682.
33. *Yang T., Nast C.C., Vo A. et al.* Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephritic syndrome after rituximab therapy // *NDT.* 2008. Vol. 23. P. 377–380.

Получено 30.06.2010 – принято к печати 03.08.2010