

# 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>, 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 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- $\alpha$ /рибавирином и PEG-интерферона- $\alpha$ /рибавирина у пациентов с HCV-ассоциированным КГВ. 38 пациентов получали комбинацию ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup>) еженедельно в течение месяца и затем PEG-интерферон- $\alpha$  (180  $\mu$ г или 1,5  $\mu$ г/кг) еженедельно плюс рибавирин (600–1200 мг) ежедневно в течение 48 недель. В группу сравнения вошли 55 больных, получавших PEG-интерферон- $\alpha$ /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- $\alpha$ /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