

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, С.Ю. Морев<sup>1</sup>, О.О. Малахов<sup>1</sup>, О.А. Малахов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Эффективность применения повторных курсов лечения ритуксимабом у пациентки с тяжелым рефрактерным системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В статье описан клинический случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Заболевание характеризовалось такими экстраартикулярными проявлениями, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит; проявлялось генерализованным поражением суставов и сопровождалось высокими лабораторными показателями активности. В результате тяжелого течения болезни у больной развился двусторонний асептический некроз костей, формирующих тазобедренный сустав, и коксартроз. На фоне приема глюкокортикоидов возникла выраженная гормонозависимость и гормонорезистентность. Включение в схему лечения химерных антиCD20 моноклональных антител (ритуксимаб) индуцировало развитие клинико-лабораторной ремиссии болезни. Положительный эффект терапии позволил провести двустороннее протезирование тазобедренных суставов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ритуксимаб высокоэффективен у детей с системным вариантом ЮРА, торпидного к классическим иммуносупрессантам и глюкокортикоидам.

**Ключевые слова:** дети, системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, ритуксимаб, повторные курсы лечения, протезирование, тазобедренные суставы.

157

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний у детей. В 10–20% случаев ЮРА протекает не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными (системными) проявлениями: лихорад-

кой, сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом. Лечение именно системного варианта заболевания представляет большие трудности для детского ревматолога. У большинства пациентов классические иммуносупрессанты, комбинированная

E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, S.Y. Morev<sup>1</sup>, O.O. Malakhov<sup>1</sup>, O.A. Malakhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Efficacy of recurrent rituximab treatment in patient with severe refractory systemic juvenile rheumatoid arthritis

The article contains clinical case description of a severe systemic juvenile rheumatoid arthritis, that was refractory to classic immunosuppressant therapy. The disease was characterized by such extraarticular manifestations as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis, generalized joint involvement and high activity in lab tests. As a result of severe clinical course of the disease, patients develop bilateral aseptic bone necrosis in coxofemoral joints and coxarthrosis. Against the background of glucocorticosteroid treatment the patient has developed hormone-dependency and hormone resistance. Inclusion into the treatment of anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) has stopped systemic manifestations of the disease, inflammation in the joints, normalized lab activity rates. The positive therapeutic effect allowed to perform surgery due to bilateral coxarthrosis. These results show that rituximab is highly effective in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis, that is resistant to classic immunosuppressants and glucocorticoides.

**Key words:** children, systemic juvenile rheumatoid arthritis, rituximab, recurrent treatment, prosthetics, hip joint.

иммуносупрессивная терапия метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином нередко оказываются недостаточно эффективными. Пациентам с тяжелым системным вариантом ЮРА практически всегда назначаются глюкокортикоиды для перорального и внутривенного введения, что, как правило, приводит к развитию тяжелой гормонозависимости в сочетании с гормонорезистентностью, но не способствует достижению ремиссии болезни [1, 2]. Все вышеизложенное наглядно иллюстрирует представленный клинический случай.

Из анамнеза известно, что пациентка З. больна с 6 лет (с сентября 2002 г.). Девочка заболела остро, когда после ревакцинации против эпидемического паротита у нее отмечалось повышение температуры до 38–39°C, слабость; появились экссудативные изменения в левом голеностопном суставе. Ребенок госпитализирован по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови выявлялся лейкоцитоз до  $25,0 \times 10^9/\text{л}$  (со сдвигом лейкоцитарной формулы до 78% сегментоядерных нейтрофилов), анемия (уровень гемоглобина — 77 г/л), ускорение СОЭ до 60 мм/ч, повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ++). Суставной синдром прогрессировал: у девочки развился артрит левого коленного, левого лучезапястного суставов. Отмечались явления кардита (дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса, субэндокардиальная гипоксия миокарда). Девочка получала антибиотики, проводилась симптоматическая терапия кардита. В результате проведенного обследования у пациентки были исключены инфекционные и гемато-онкологические процессы, верифицирован диагноз «Системный вариант ЮРА». Пациентке была назначена терапия глюкокортикоидными гормонами — преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сут в сочетании с метотрексатом в дозе 5 мг в нед. На фоне терапии глюкокортикоидами состояние улучшилось, прекратились подъемы температуры, купирован суставной синдром. Однако на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов отмечались обострения заболевания, купированные внутрисуставным введением глюкокортикоидных гормонов. Очередное тяжелое обострение развилось в июне 2007 г. на фоне полной

отмены преднизолона. Отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C, появление пятнисто-папулезной сыпи, регистрировались признаки перикардита. Наряду с обострением основного заболевания у ребенка развились инфекционные осложнения. Девочке проводилось лечение нормальным человеческим внутривенным иммуноглобулином, антибактериальными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами. В связи с сохраняющимися признаками кардита назначались сердечные гликозиды. На фоне проводимой терапии развился синдром цитолиза, о чем свидетельствовало повышение уровня аминотрансфераз на 10 нормативных значений. Девочка была консультирована гепатологом, состояние расценено как лекарственный гепатит. В связи с тяжестью состояния пациентке вновь назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут. Проявления перикардита и гепатита были купированы, однако сохранялись фебрильная лихорадка и полиартикулярный суставной синдром.

С сентября 2007 г. девочка наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторного обследования (лихорадка, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром, в анамнезе — миокардит, полисерозит) пациентке был подтвержден диагноз «Юношеский артрит с системным началом» (согласно МКБ-10: M08.2). Учитывая клинический вариант болезни, высокие показатели активности заболевания, выраженную гормонозависимость и необходимость отмены глюкокортикоидов, в соответствии с разработанным в НЦЗД протоколом лечения тяжелых вариантов ЮРА, ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед в течение 8 нед в сочетании с циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела в сут. На фоне проводимой терапии состояние девочки стабилизировалось: купировались лихорадка и суставной синдром, начато постепенное снижение дозы преднизолона для перорального приема.

В августе 2008 г. состояние пациентки вновь ухудшилось, что связывалось со снижением дозы глюкокортикоидов. Состояние при очередном поступлении в ревматологическое отделение НЦЗД было расценено как тяжелое, отмечалась выраженная интоксикация, гепатомегалия. Суставной синдром носил генерализованный характер с поражением тазобедренных, коленных, голеностопных суставов. Утренняя скованность длилась не менее 3–4 ч. Также обращали на себя внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма (ожирение, гипертрихоз, артериальная гипертензия) в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности (подъемы температуры тела в утренние часы до 38–39°C, длительная утренняя скованность, гиперпигментация кожи над суставами). Девочка с трудом ходила, не могла сесть на корточки, страдала от интенсивной боли в тазобедренных суставах (рис. 1, 2).

При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/ч, число лейкоцитов было повышено до  $23 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов — до  $611 \times 10^9/\text{л}$ . В иммунологическом анализе крови выявлено повышение сывороточной концентрации СРБ до 14 мг% (при норме до 0,8 мг%).

У пациентки также констатирована выраженная гормонозависимость в сочетании с резистентностью к глюкокортикоидам, синдром экзогенного гиперкортицизма, снижение минеральной плотности костной ткани (показатель Z-score на уровне 2–4 поясничных позвонков составил -3,8 при норме до -1,5). На момент госпитали-

**Рис. 1.** Ограничение отведения в тазобедренных суставах до оперативного лечения



**Рис. 2.** Ограничение сгибания в тазобедренных суставах до оперативного лечения



зации в ревматологическое отделение доза перорального метилпреднизолона у больной составляла 7 мг в сут (0,2 мг/кг массы тела в сут в перерасчете на преднизолон).

Анализ состояния пациентки свидетельствовал о неэффективности как традиционной противоревматической терапии, так и комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином. У ребенка были все показания для повышения дозы метилпреднизолона для перорального приема. В то же время у больной уже имел место целый ряд тяжелых побочных эффектов глюкокортикоидной терапии: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, перераспределение ее по кушингоидному типу, гипертрихоз, двусторонняя катаракта, артериальная гипертензия и остеопороз. Дальнейший прием глюкокортикоидов в более высокой дозе был бы не только малоэффективным, но и привел бы к усугублению имевшихся побочных эффектов (прогрессированию катаракты, формированию компрессионных переломов позвонков). По данным рентгенологического обследования, установлен диагноз «Вторичный двусторонний коксартроз, 4-я стадия» (рис. 3).

Коксартроз — это остеоартроз (деформирующий артроз) тазобедренного сустава (по МКБ-10: M16.0), он относится к числу наиболее тяжелых дегенеративно-воспалительных поражений опорно-двигательного аппарата у пациентов с ЮРА. При коксартрозе дегенеративно-деструктивные изменения развиваются во всех компонентах тазобедренного сустава: синовиальной оболочке, капсуле, связочном аппарате, хряще, субхондральной кости и губчатом веществе. При этом заболевании меняются линейные размеры головки бедренной кости и вертлужной впадины, что приводит к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей и развитию нестабильности сустава. Одним из методов оперативного лечения тяжелой формы коксартроза является артродезирование тазобедренного сустава, однако уже к среднему возрасту пациенту грозит развитие необратимых деформаций позвоночника. Наиболее эффективным оперативным методом лечения коксартроза в настоящее время считается тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, позволяющее в короткие сроки восстановить длину, опорность и функцию пораженной конечности.

У пациентки 3. с длительным течением системного варианта ЮРА сформировался тяжелый двусторонний коксартроз. В связи с этим девочка консультирована ортопедом: рекомендовано проведение тотального эндопротезирования тазобедренных суставов. Но учитывая высокую активность заболевания, проведение оперативного вмешательства было невозможно.

Неэффективность терапии метотрексатом, циклоспорином, глюкокортикоидами, нарастание инвалидизации ребенка, необходимость оперативного вмешательства явились основанием для начала терапии биологическим агентом — химерными моноклональными антителами, специфически связывающимися с CD20 антигеном на В лимфоцитах — ритуксимабом (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Выбор препарата определялся тем, что В лимфоциты играют значительную роль в иммунопатогенезе ЮРА. Они участвуют в презентации антигенов, стимуляции Т лимфоцитов, являются не только предшественниками плазматических клеток, но и сами продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и др.) [3–7], то есть являются полноценными участниками всех событий, которые развиваются при ревматоидном артрите. Из этого следует, что деплеция В клеток может остановить развитие аутоиммунно-

го процесса. Препарат ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, содержащее человеческий IgG1k фрагмент и варибельный мышиный фрагмент. Мабтера селективно блокирует только В лимфоциты, экспрессирующие CD20 рецепторы (пре-, наивные и зрелые В лимфоциты и клетки памяти), оставляя интактными стволовые, про-В и плазматические клетки [8–11]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплементзависимой цитотоксичности и апоптозом В клеток. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях.

В 2005 г. ритуксимаб был официально разрешен FDA для лечения ревматоидного артрита у взрослых при неэффективности блокаторов ФНО  $\alpha$  [12]. Эффективность ритуксимаба оценивалась в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [13–21]. Контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности препарата у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) не проводилось. Существуют лишь отдельные сообщения об эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом [22]. В исследовании I. Foeldvari и соавт. эффективность и безопасность ритуксимаба оценивалась у 5 детей с полиартикулярным серонегативным (3) и системным (2) вариантами ЮИА [23]. У всех пациентов была неэффективна терапия одним ( $n = 2$ ), двумя ( $n = 1$ ) или тремя ( $n = 2$ ) блокаторами ФНО  $\alpha$ . Средняя продолжительность болезни до начала терапии ритуксимабом составила 106,8 мес, средний возраст пациентов — 13,3 года, среднее значение СОЭ — 55 мм/ч, число суставов с экссудацией — 7,6, оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 54 мм, пациентом — 58,75 мм, значение индекса функциональной недостаточности по опроснику SNAQ — 2,1. Ритуксимаб вводился в дозе 687 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Через 12 нед от начала терапии улучшение наблюдалось у 4 из 5 пациентов: среднее значение СОЭ снизилось до 33,25 мм/ч, число суставов с экссудацией — до 5,75, оценка врачом активности болезни — до 17,5 мм, пациентом — до 22,6 мм, среднее значение индекса функ-

Рис. 3. Рентгенография тазобедренных суставов. Коксартроз 4-й стадии



циональной недостаточности составляло 1,3. Однако через 24 нед вновь отмечалось нарастание активности болезни. Нежелательные явления наблюдались у двух больных: у одного — асептический некроз пяточной кости, у другого — миелодисплазия.

Самое продолжительное 5-летнее исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом проводится в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. В настоящий момент опубликованы данные анализа эффективности и безопасности ритуксимаба у 55 детей с ювенильным артритом, рефрактерным к терапии иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и блокаторами ФНО  $\alpha$ , из них у 46 — с системным артритом, у 9 — с полиартритом [24, 25]. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель. Перерыв между курсами лечения составлял 24 нед. Основная цель терапии — достижение ремиссии. Критерии ремиссии включали: отсутствие активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врачом (по ВАШ) в течение 6 последовательных мес [26]. В соответствии с поставленной целью основанием для проведения повторных курсов лечения ритуксимабом считались: некупировавшиеся системные проявления, наличие суставов с активным артритом через 24 нед после курса лечения препаратом. У больных с уже достигнутой ремиссией показанием для повторного введения ритуксимаба стали: рецидив системных проявлений, нарастание активности суставного синдрома, повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 курса — 54, 3 курса — 42, 4 курса — 25 детям. В целом анализ эффективности лечения ритуксимабом у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных: 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии, у 14 (56%) отмечалось повышение активности заболевания на 72-й нед, что, как правило, выражалось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдались ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен 4-й курс лечения ритуксимабом. К 96-й нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (96%) больных. За время наблюдения трансфузионные реакции наблюдались у 30% детей во время первого курса терапии, у 17% — второго, у 12% — третьего и у 9% больных во время четвертого курса лечения. К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекции ЛОР-органов, обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов, острая очаговая пневмония, развитие нейтропении и снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов. Эффект полной элиминации В-клеток наблюдался через 1 нед после первого курса лечения препаратом и сохранялся через 24 нед у 91%, через 48 нед — у 75%, через 72 нед — у 80%, через 96 нед — у 79% пациентов. У остальных больных отмечалось повышение уровня В-клеток, однако четких корреляций между нарастанием уровня В-клеток крови и обострением заболевания выявлено не было.

В целом результаты 2-летнего исследования показали, что ритуксимаб высокоэффективен у больных с самыми

тяжелыми вариантами ювенильного артрита, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии и блокаторам ФНО  $\alpha$ . Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения преднизолона для перорального приема, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

Все вышеизложенное послужило основанием для назначения ритуксимаба больной З. в дозе 450 мг на введение (375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на инфузию). Препарат вводился внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом и Ученым Советом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом у больной отмечался полиартикулярный суставной синдром с поражением крупных суставов нижних конечностей, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности (табл. 1). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия трописетрона в дозе 3 мг и 100 мг метилпреднизолона для снижения риска развития трансфузионных реакций. Анализ скорости развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й нед от начала терапии длительность утренней скованности уменьшилась до 1 ч, прекратились подъемы температуры, вырос объем движений в пораженных суставах, снизилась активность заболевания (табл. 1).

В течение 24 нед после первого курса лечения состояние ребенка оставалось стабильным, рецидивирования системных проявлений болезни не отмечалось. Однако у девочки сохранялся активный суставной синдром. В связи с этим был проведен второй курс лечения по вышеописанной схеме. Метилпреднизолон предварительно не вводился. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба отмечено не было.

Значительное улучшение состояния было зарегистрировано после второго курса ритуксимаба — на 48-й нед наблюдения. К этому времени у пациентки полностью исчезла утренняя скованность, боль в суставах; отмечено повышение уровня гемоглобина в эритроцитах, нормализация числа тромбоцитов, СОЭ и сывороточного уровня СРБ. На фоне лечения купировались воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялось резкое ограничение движений в тазобедренных суставах, что было связано не с активностью ревматоидного артрита, а с развитием вторичного коксартроза (рис. 1, 2). Отсутствие системных проявлений и нормализация лабораторных показателей активности заболевания позволили провести последовательное тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (рис. 4).

При проведении эндопротезирования использовались сверхмалые типы ножек эндопротеза, адаптированные к размерам бедренного канала подростков, поскольку в верхних отделах бедренной кости костномозговой канал узкий и расширяется только на уровне малого вертела бедренной кости. Компоненты эндопротеза вертлужной впадины подбирали с учетом размеров и анатомо-физиологических взаимоотношений измененных тазобедренных суставов. Использовались твердые вкладыши керамика-керамика, меньший износ которых позволяет снизить выраженность остеолита искусственного сустава по сравнению с металло-полиэтиленовыми компонентами.

# ПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

2010-0082, Сентябрь 2010

80% пациентов с РА  
серопозитивны  
по РФ и/или АЦЦП\*

РФ+



и/или

АЦЦП+



\*Persellin J.E. Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Medical and Laboratory Aspects. // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1991. – Vol. 265. – P. 73-82.

**Мабтера® (Ритуксимаб).** Регистрационный номер: П N013127/01. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Иммунологические свойства:** ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на В-лимфоцитах. **Показания:** ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). **Противопоказания:** гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши; острые инфекционные заболевания; выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. **Способ применения и дозы:** *первоначальная терапия:* 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии; *повторное применение:* возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии. **Условия хранения:** при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Мабтера®.**

**МАБТЕРА®**  
РИТУКСИМАБ

В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ. СЕРОПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ.

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



Реклама

**Таблица 1.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮРА на фоне терапии ритуксимабом у больной 3.

Показатели	Сентябрь, 2008	Март, 2009	Ноябрь, 2009	Май, 2010	Июль, 2011
	До назначения терапии ритуксимабом	24-я нед наблюдения	48-я нед наблюдения; перед первой операцией	Перед второй операцией	3 года наблюдения
Длительность утренней скованности, мин	120	45	20	10	0
Число суставов с активным артритом	6	4	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	6	4	2	2	2
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	70	45	30	20	10
Оценка функциональной способности (по СНАQ), баллы	2,5	1,8	1,5	0,8	0,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,6	4,5	4,2	4,3	4,66
Гемоглобин, г/л	88	107	108	104	118
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	23	10,2	8,84	9,51	9,62
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	611	380	390	354	311
СОЭ, мм/ч	48	15	13	10	8
СРБ, мг/л (норма до 0,8 мг%)	14	2,3	отр.	отр.	отр.

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СНАQ — опросный лист состояния здоровья ребенка.

После оперативного вмешательства ребенку проводились активные реабилитационные мероприятия. После завершения курса реабилитации у девочки значительно увеличился объем движений в тазобедренных суставах (рис. 5, 6; табл. 2).

Анализ рентгенологических снимков при катамнестическом обследовании продемонстрировал хорошее позиционирование компонентов эндопротеза. На рентгенограммах тазобедренных суставов отмечалась полная состоятельность компонентов эндопротезов.

Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вари-

ант ЮРА характеризуется очень тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, полиартикулярным поражением суставов, деструкцией тазобедренных суставов, гормонозависимостью, торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и быстрой инвалидизацией больных. Решение переключиться на лечение биологическим агентом (ритуксимаб) после неэффективной терапии метотрексатом, глюкокортикоидами и циклоспорином А было оправданным. Лечение препаратом Мабтера индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов,

**Рис. 4.** Рентгенография тазобедренных суставов после двустороннего тотального эндопротезирования**Рис. 5.** Функция отведения в тазобедренных суставах после оперативного лечения**Рис. 6.** Функция сгибания в тазобедренных суставах после оперативного лечения

**Таблица 2.** Динамика показателей движения тазобедренных суставов у больной З. до и после оперативного лечения

Показатели	До операции, градусы		Норма, градусы	После оперативного лечения, градусы	
	Правый	Левый		Правый	Левый
Сгибание	35	40	95–150	95	85
Разгибание	180	180	180	180	180
Внутренняя ротация	5	10	45–55	45	40
Наружная ротация	5	5	45–55	45	45
Отведение	5	10	45–70	45	45
Приведение	10	10	10–25	10	10

снижение и нормализацию лабораторных показателей активности и преодоление гормонозависимости. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Ремиссия заболевания, достигнутая

на фоне лечения ритуксимабом, позволила провести тотальное эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, что позволило практически полностью восстановить их функцию и коренным образом изменить жизнь ребенка и его семьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
2. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (5): 13–18.
3. Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J. et al. B cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // Diabetes. — 1997; 46: 941–946.
4. Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M. et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // J. Exp. Med. — 1999; 189: 1639–1648.
5. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // J. Immunol. — 2001; 167: 1072–1080.
6. O'Neill S.K., Shlomchik M.J., Glant T.T. et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis // J. Immunol. — 2005; 174: 3781–3788.
7. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus // Arthritis. Rheum. — 2004; 50: 3580–3590.
8. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1992; 19: 1604–1607.
9. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995; 13: 113–118.
10. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // Inflamm. Res. — 1996; 45: 91–95.
11. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // Clin. Rheumatol. — 1998; 17: 505–510.
12. Smolen E.C., Emery P. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66: 143–150.
13. Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries // Ann Rheum Dis. — 2011; 70 (9): 1575–1580.
14. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2004; 350: 2572–2581.
15. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // Arthritis. Rheum. — 2006; 54: 1390–1400.
16. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // Arthritis. Rheum. — 2006; 54: 2793–2806.
17. Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials // J. Rheumatol. — 2010; 37: 558–567.
18. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zerbini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) // Rheumatology (Oxford). — 2010; 49: 1683–1693.
19. Emery P., Deodhar A., Rigby W.F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE) // Ann. Rheum. Dis. — 2010; 69: 1629–1635.
20. Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial // Ann. Rheum. Dis. — 2011; 70: 39–46.
21. Loveless J.E., Olech E., Pritchard C. et al. An open-label, prospective study of the safety of rituximab in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis (SUNDIAL) // Arthritis. Rheum. — 2009; 60: 1660.
22. Kuek A., Hazleman B.L., Gaston J.H. et al. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab // Rheumatology (Oxford). — 2006; 45: 1448–1449.
23. Foeldvari I., Bica B., Dedeoglu F. Efficacy of rituximab in rf factor negative juvenile idiopathic arthritis [FRI0450] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 502.
24. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 19–30.
25. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // Clin. Rheumatol. — 2011; 30: 1163–1172.
26. Wallace C.A. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004; 31 (11): 2290–2294.