

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Е.Ю. Гудкова, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова,
А.О. Лисицин, Т.В. Слепцова, А.А. Григорьева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность применения повторных курсов ритуксимаба у пациента 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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 02.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

85

В статье описан клинический случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), рефрактерного к терапии иммунодепрессантами. Заболевание характеризовалось такими экстраартикулярными проявлениями как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, проявлялось генерализованным поражением суставов и сопровождалось высокими лабораторными показателями активности. На фоне приема глюкокортикоидов развилась выраженная гормонозависимость и гормонорезистентность. Включение в схему лечения ритуксимаба позволило купировать системные проявления болезни, воспалительные изменения в суставах, нормализовать лабораторные показатели активности. Хороший эффект терапии позволил снизить пациенту дозу глюкокортикоидов для перорального приема. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ритуксимаб высоко эффективен и может стать препаратом выбора для лечения детей с системными вариантами ЮРА, торпидного к иммуносупрессантам и глюкокортикоидам.

Ключевые слова: дети, системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, ритуксимаб, повторные курсы лечения.

S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, Ye.Yu. Gudkova, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn,
T.V. Sleptsova, A.A. Grigor'yeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

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

The article presents a case report of severe clinical course of systemic type of juvenile rheumatoid arthritis refractory to the immunosuppressive treatment. The disease was characterized with such extra-articular symptoms as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis. Generalized joints lesion and high laboratory signs of disease's activity presented. Significant hormone-dependence and hormone-resistance on the ground of corticosteroids developed. Inclusion of rituximab to the scheme of treatment stopped systemic symptoms of a disease, inflammatory lesions in joints, and normalized laboratory rates of activity. Beneficial effect of treatment allowed lowering of peroral corticosteroids' dose. Obtained results testify to high effectiveness of rituximab. This medication can be the drug of choice in a treatment of children with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis, refractory to immunosuppressive therapy and corticosteroids.

Key words: children, systemic type of juvenile rheumatoid arthritis, rituximab.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это тяжелое хроническое заболевание, которое протекает у 10–20% детей не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными проявлениями: лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом. Лечение именно системного варианта заболевания представляет большие трудности. У большинства пациентов классические иммуносупрессанты, комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином нередко оказываются неэффективными. Детям с 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 [1, 2].

Больной Щ. наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с августа 2007 г. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 4-й беременности у женщины с отягощенным акушерским анамнезом (2 медицинских аборта). Роды — первые, преждевременные, на 36–37-й нед. Масса тела при рождении составила 2900 г, длина тела — 49 см. Ребенок перенес гемолитическую болезнь новорожденных, часто болел острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

В возрасте 2,5 лет (в мае 2006 г.), на фоне ОРИ у мальчика появилась болезненность и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, увеличились размеры лимфатических узлов. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы по месту жительства, где ему были исключены менингит, энтеровирусная инфекция, иерсиниоз, сепсис. Назначенная антибактериальная терапия оказалась неэффективной. Состояние мальчика оставалось тяжелым, беспокоили сильные боли в шейном отделе позвоночника, ежедневно поднималась температура до 38,5–40°C. С подозрением на остеомиелит шейных позвонков пациент был переведен в хирургическое отделение детской городской клинической больницы по месту жительства, где ему были исключены также гнойный лимфаденит и гемобластоз.

В июле 2006 г. больной был переведен в один из московских стационаров с направляющим диагнозом: «Узелковый полиартрит, висцеральная форма». При поступлении состояние было крайне тяжелым за счет высокой лихорадки, симптомов интоксикации, сердечной недостаточности, абдоминального синдрома. Мальчику была назначена глюкокортикоидная терапия — преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 15 мг/кг массы тела. После трех введений эффекта, с точки зрения врачей, не было и доза глюкокортикоидов была повышена до 25 мг/кг. Было проведено 3 инфузии препарата в сочетании с циклофосфамидом в дозе 350 мг/м² поверхности тела. В дальнейшем доза циклофосфамида была повышена до 800 мг/м². Ребенку было проведено 3 введения препарата в указанной дозировке в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном. Также был назначен циклоспорин в дозе 6,5 мг/кг массы тела в сутки (70 мг в сутки). В связи с развитием гемофагocитарного синдрома, проявившегося лейкопенией и нейтропенией, больному назначался филграстим (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения. На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: купированы гипертермический синдром (сохранялись ежедневные подъемы

температуры до субфебрильных цифр), недостаточность кровообращения, уменьшились симптомы интоксикации, сократились размеры печени. Дома ребенок продолжал получать преднизолон *per os* в дозе 5 мг (0,4 мг/кг массы тела) в сутки, циклоспорин 70 мг (6,5 мг/кг массы тела) в сутки. Через 2 нед после выписки из стационара у пациента развился суставной синдром — припухлость, боль и ограничение движений в голеностопных суставах, с сентября 2006 г. — в коленных, тазобедренных суставах, межфаланговых суставах пальцев рук.

В октябре 2006 г. при повторной госпитализации в стационар г. Москвы диагноз был пересмотрен в пользу системного варианта ЮРА. При поступлении в стационар состояние мальчика было тяжелым за счет гектической лихорадки, выраженной интоксикации, полиартикулярного суставного синдрома, миокардита, полисерозита. Доза преднизолона вновь была повышена до 10 мг в сут (1 мг/кг массы тела в сутки), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение (25 мг/кг массы тела на введение), вводился иммуноглобулин человеческий нормальный. Также мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 70 мг в сутки, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимого лечения состояние ребенка несколько улучшилось — реже отмечались подъемы температуры, уменьшилась выраженность артралгий.

В ноябре 2006 г. пациент был переведен в специализированный детский ревматологический стационар г. Москвы. После обследования диагноз был подтвержден, продолжение глюкокортикоидная терапия (в том числе пульс-терапия метилпреднизолоном), доза циклоспорина снижена до 50 мг в сутки (5 мг/кг массы тела в сутки), назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. На фоне лечения положительной динамики не отмечено.

С ноября 2006 по август 2007 г. ребенок наблюдался в специализированном детском отделении по месту жительства. Получал глюкокортикоидную терапию — метилпреднизолон, сначала в дозе 8, затем — 20 мг в сутки (2,5 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону), внутрисуставные инъекции триамцинолона, периодически — пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 15–20 мг/кг массы тела на введение; иммуносупрессивную терапию — циклоспорин 50 мг в сутки, метотрексат 5 мг в неделю внутримышечно, нестероидные противовоспалительные препараты, иммуноглобулин человеческий нормальный.

На фоне лечения состояние мальчика стабилизировалось, но при снижении дозы перорального метилпреднизолона до 10 мг в сутки вновь появились ежедневные подъемы температуры, усилились воспалительные изменения в суставах, ухудшилась их функция.

В декабре 2007 г. больной был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. По физическому развитию ребенок отставал от сверстников. Его рост составлял 94 см, что соответствовало возрасту 2 года, вес — 13,1 кг, что соответствовало возрасту 3,5 года. Состояние при поступлении было расценено как тяжелое, отмечалась выраженная интоксикация, гепатомегалия. Суставной синдром был генерализованным, с вовлечением шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук. Утренняя скованность длилась не менее 3–4 ч. Также обращали внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма (ожирение, гипертрихоз, артериальная гипертензия) в сочетании с симптомами хронической почечной недостаточности (подъемы температуры тела в утренние часы до 38–39°C, длительная утренняя скованность, гиперпигментация кожи над суставами).

Мальчик с трудом ходил, не мог собрать пальцы в кулак, сесть на корточки. В клиническом анализе крови: отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/ч, число лейкоцитов было повышено до $23 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $1624 \times 10^9/\text{л}$. Было выявлено повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 10,5 мг% (при норме до 0,8 мг%). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторного обследования пациенту был установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» (M08.2) (лихорадка, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром, в анамнезе — миокардит, полисерозит). Также была констатирована выраженная гормонозависимость в сочетании с резистентностью к глюкокортикоидам, синдром экзогенного гиперкортицизма. На момент первой госпитализации в ревматологическое отделение доза перорального метилпреднизолона у больного составила 10 мг в сутки (1 мг/кг массы тела в сутки по преднизолону).

Учитывая тяжесть состояния и неэффективность глюкокортикоидной терапии, было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки, которая, по нашим данным, высоко эффективна при системном варианте болезни даже у гормонозависимых больных [3]. Пациенту было проведено 8 введений метотрексата в дозе 26 мг ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю). Доза циклоспорина оставалась прежней — 50 мг в сутки (4,6 мг/кг массы тела в сутки). Не смотря на лечение состояние мальчика оставалось тяжелым: сохранялись подъемы температуры в утренние часы (4–5 раз в нед), утренняя скованность, длительностью 3–4 ч. К пятому введению метотрексата несколько увеличился объем движений в суставах больного.

Вместе с тем, по данным лабораторного обследования высокая активность болезни сохранялась. В клиническом анализе определялся лейкоцитоз (число лейкоцитов — $18,3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (число тромбоцитов — $1341 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 35 мм/ч. В крови при иммунологическом обследовании обнаруживалось повышение сывороточного уровня СРБ — до 12 мг% при норме до 0,8.

Анализ состояния пациента 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 больного уже имел место ряд побочных эффектов глюкокортикоидной терапии: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, перераспределение ее по кушингоидному типу, гипертрихоз, артериальная гипертензия, стероидная катаракта. Мальчик остановился в росте и не рос уже в течение 1,5 лет. Тем не менее, даже высокая доза метилпреднизолона для перорального приема (1 мг/кг массы тела по преднизолону) не индуцировала развитие ремиссии, то есть имела место гормонорезистентность. Дальнейший прием глюкокортикоидов в той же или более высокой дозе был бы не только малоэффективным, но и привел бы к усугублению имевшихся побочных эффектов — развитию нанизма, слепоты, с высокой долей вероятности — компрессионного перелома позвоночника.

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от повышения дозы глюкокортикоидов *per os* и начать терапию биологическим агентом — ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Основания для выбора этого препарата были следующими. Ранее считалось, что ключевым моментом в патогенезе заболевания являлась активация Т лимфоцитов и, как

следствие, гиперпродукция провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и др. В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ЮРА играют В лимфоциты. Показано, что В клетки могут презентировать антигены и тем самым способствовать активации CD4+ Т лимфоцитов по Th1 типу; В клетки синтезируют ревматоидный фактор, а также провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ 1, лимфотоксин, ИЛ 6, ИЛ 10), которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов, а также способствуют хемотаксису в очаг воспаления различных групп активированных клеток (макрофагов, Т лимфоцитов, лейкоцитов); активированные В клетки экспрессируют ко-стимулирующие молекулы (B7 и CD40), обеспечивающие избыточную активацию Т клеток. В клетки, синтезирующие ревматоидный фактор, взаимодействуют с иммунными комплексами и презентуют широкий спектр аутоантигенов, поддерживая высокую интенсивность аутоиммунного процесса [1, 4–26].

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. Он включает в себя человеческий IgG-каппа фрагмент и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC — C2B8. CD20 — это клеточный мембранный антиген, который экспрессируется на «ранних» и «зрелых» В лимфоцитах. Он не определяется на стволовых, «ранних» пре-В клетках, дендритных и плазматических клетках, что обеспечивает сохранение В-клеточного иммунного ответа в условиях хирургического полного удаления CD20+ В лимфоцитов. Экспериментальные данные показали, что у больных, получивших курс терапии ритуксимабом, не отмечалось повышения частоты инфекционных осложнений [1, 4–26]. CD20 не высвобождается с мембраны В лимфоцитов и не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной молекулой CD20 [1, 4–26].

Действие ритуксимаба заключается в выведении CD20+ В лимфоцитов посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 4–26]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентным к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибиторами ФНО α [6–20, 22, 24, 26]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных. Кроме того, установлена возможность проведения повторных курсов терапии ритуксимабом. Второй и последующие курсы введения препарата не только поддерживают достигнутое ранее улучшение, но и приводят к развитию более быстрого и стойкого положительного эффекта. При этом не отмечалось увеличения частоты побочных реакций. Результаты некоторых зарубежных исследований, а также опыт специалистов ревматологического отделения НЦЗД РАМН показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений снижается более чем в 2 раза [14, 27–30]. В детской ревматологической практике опыта применения ритуксимаба практически нет. Однако в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН уже есть успешный опыт применения ритуксимаба у больных системным вариантом ЮРА [15, 27–30]. Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больному Щ. в дозе 200 мг

Рис. 1. Общий вид больного до (А) и на фоне (Б) лечения ритуксимабом



Примечание.

До лечения: экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах. После лечения (96 неделя наблюдения): отсутствие экссудативных изменений в суставах.

на введение (375 мг/м^2 поверхности тела на инфузию). Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х 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 больного отмечался генерализованный суставной синдром с поражением всех групп суставов, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности (см. табл., рис. 1–6). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия трописетрона в дозе 3 мг. Во время первой инфузии ритуксимаба у мальчика отмечалась гриппоподобная реакция: резкий подъем температуры до 40°C , артралгии, озноб, которые купировались после внутривенного введения 250 мг (9,8 мг/кг) метилпреднизолона. Последующие введения ритуксимаба проводились с предварительной инфузией 100 мг метилпреднизолона и 3 мг трописетрона для снижения риска развития трансфузионных реакций. Анализ темпов 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 (см. табл.)

Пульс-терапия метотрексатом была прекращена перед первым введением ритуксимаба. Метотрексат ребенку в дальнейшем вводился внутримышечно в дозе $17,5 \text{ мг}$ в неделю (25 мг/м^2 поверхности тела в неделю).

Через 12 нед после введения ритуксимаба был проведен контроль эффективности терапии. У пациента не возобновлялись подъемы температуры, уменьшилась длительность утренней скованности, улучшилась функция

Таблица. Динамика показателей активности болезни на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	Исходно	Период наблюдения (курсы лечения ритуксимабом)				
		12 нед после 1 курса	24 нед 2 курс	48 нед 3 курс	72 нед 4 курс	96 нед 5 курс
Системные проявления	Лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия	нет	нет	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	180–240	60–120	40–60	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом (с болью, скованностью, экссудацией), абс.	29	26	22	4	2	1
Субъективная оценка состояния здоровья по ВАШ, баллы (min 0 — max 100)	90	40	20	10	10	10
Субъективная оценка боли по ВАШ, баллы (min 0 — max 10)	8,5	3	1,5	0	1	0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	23,1	22,3	20,8	21,2	18,4	16,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1341	1303	1193	1003	946	848
Гемоглобин, г/л	69	70	78	89	92	96
СОЭ, мм/ч	35	34	26	14	6	6
СРБ, мг%	12,0	8,6	6,8	6,8	4,6	1,0
Рост, см	94	96	96	96	96	101
Вес, кг	13,1	13,0	12,8	13,2	14,3	14,0

Примечание.

ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала; СРБ — С-реактивный белок.

Рис. 2. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения ритуксимабом (А) и их отсутствие (Б), в том числе и в голеностопных суставах, через 96 нед терапии

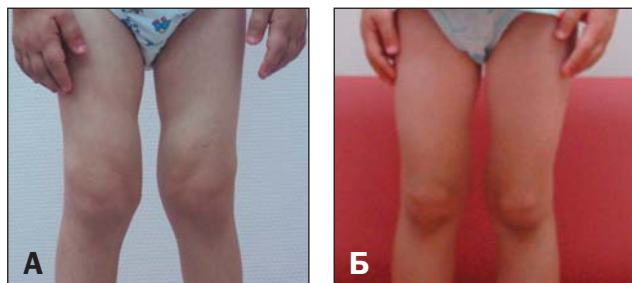


Рис. 3. Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)



Рис. 4. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)

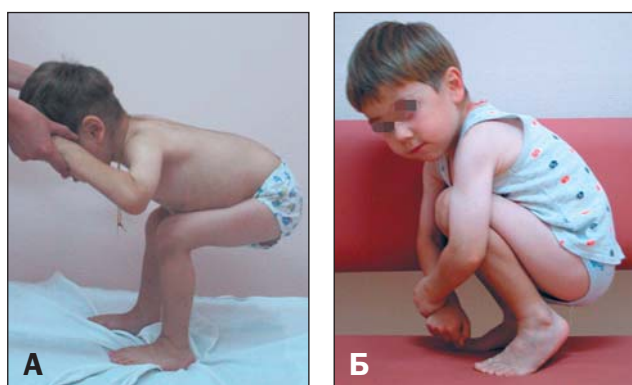
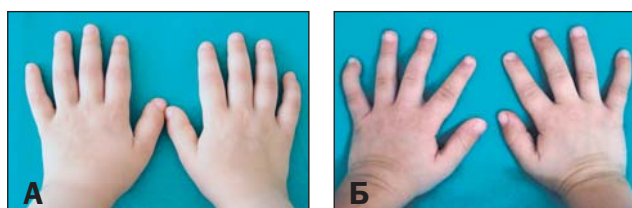


Рис. 5. Припухлость суставов кистей до лечения (А) и ее отсутствие после (Б) терапии ритуксимабом



пораженных суставов, значительно снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Таким образом, благодаря назначению ритуксимаба удалось без повышения дозы глюкокортикоидов для перорального введения и без внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона стабилизировать состояние больного тяжелым системным вариантом ЮРА.

В течение 24 нед после первого курса лечения состояние ребенка оставалось стабильным, рецидива системных проявлений не было. Однако сохранялся активный суставной синдром. В связи с этим был проведен второй курс лечения по выше описанной схеме. Метилпреднизолон предварительно не вводился. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба в этот раз не было отмечено. Хорошее самочувствие ребенка, отсутствие системных проявлений, снижение лабораторных показателей активности болезни позволили начать снижение дозы перорального метилпреднизолона пациенту.

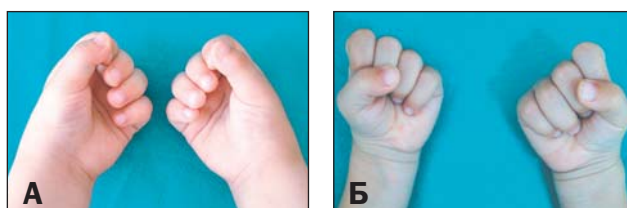
Через 14 нед после второго курса терапии ритуксимабом у мальчика был отмечен эпизод нейтропении, который был купирован после подкожного введения филграстима — из расчета 5 мкг/кг массы тела на введение, 1 раз в сутки, в течение последовательных 5-ти дней. В последующем данное осложнение не возникало.

Значительное улучшение состояния было зарегистрировано после второго курса ритуксимаба на 48 нед наблюдения. К этому времени число суставов с активным артритом уменьшилось в 7 раз, исчезла утренняя скованность, боль в суставах, было отмечено повышение уровня гемоглобина в эритроцитах, снизились число тромбоцитов, СОЭ и сывороточный уровень СРБ (см. табл.).

К настоящему моменту ребенку проведено 5 курсов лечения ритуксимабом с интервалом в 24 нед, общая длительность наблюдения за больным составила 114 нед. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба не было отмечено за исключением самого первого введения. Эпизод нейтропении также был только один (после 2-го курса лечения ритуксимабом). Состояние мальчика на протяжении этого времени оставалось стабильным, самочувствие — хорошим. У ребенка полностью восстановился объем движений во всех пораженных суставах, купированы экссудативные изменения в них (рис. 1–6), однако, по-прежнему, сохраняется умеренная гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, незначительное повышение сывороточной концентрации СРБ (см. табл.).

Хороший эффект от терапии позволил снизить дозу метилпреднизолона *per os* к сентябрю 2009 г. до 7 мг/сут. У ребенка значительно уменьшилась выраженность экзогенного гиперкортицизма: гипертрихоза, проявлений артериальной гипертензии, плотности стероидной катаракты. Возобновился процесс роста. К сентябрю 2009 г. рост мальчика составил 101 см, что соответствовало его возрасту (5 лет).

Рис. 6. Функциональная способность межфаланговых суставов пальцев кистей до (А) и на фоне (Б) терапии ритуксимабом (96 нед наблюдения)



Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вариант ЮРА характеризуется очень тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, генерализованным поражением суставов, быстрым развитием инвалидности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам. Вместе с тем, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех груп-

пах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У мальчика практически нивелировались признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма, который развился на фоне перорального и внутривенного введения глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Умеренные побочные эффекты на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии прошли без осложнений.

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 противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Лисицин А.О. Опыт применения циклоспорина в сочетании с разными режимами введения метотрексата у больной тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 142–150.
4. Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol. — 2003. — V. 30 (Suppl. 2). — P. 3–8.
5. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
6. Edwards J., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // Rheumatology (Oxford). — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
7. Leandro M.J., Edwards J., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — P. 883–888.
8. De Vita S., Zaja F., Sacco S., De Candia A. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002. — V. 46. — P. 2029–2033.
9. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. — 2004. — V. 10. — P. 28–32.
10. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // Scand. J. Rheumatol. — 2004. — V. 33. — P. 82–86.
11. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48. — P. 2146–2154.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. терапия. — 2006. — V. 1, № 5. — P. 55–58.
13. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2005. — V. 350. — P. 2572–2581.
14. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54. — P. 1390–1400.
15. Shouvik Dass M.A. Lasting efficacy and safety of repeat treatment courses of rituximab // Материалы научно-практической конференции: «MabTera in clinical practice a communication workshop» — 2007.
16. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
17. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 20–30.
18. Reparón-Schuijt C.C., van Esche W.J., van Kooten C. et al. Presence of a population CD20+, CD38-B lymphocytes with defective proliferative responsiveness in the synovial compartment of patient with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2001. — V. 44. — P. 2029–2037.
19. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — V. 66. — P. 2–22.
20. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // Arthritis Rheum. — 2007. — V. 56. — P. 1417–1423.
21. Yanaba K., Bouaziz J.D., Matsushita T. et al. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease // Immunological reviews. — 2008. — V. 223. — P. 284–299.
22. Sibilia J., Gottenberg G.E., Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis // Joint, bone, spine. — 2008. — V. 75, № 5. — P. 526–532.
23. Dorner T., Isenberg D., Jayne D. et al. Current status on B-cell depletion therapy in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis // Autoimmun. Rev. — 2009. — V. 9, № 2. — P. 82–89.
24. Senolt L., Vencovsky J., Pavelka K. et al. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis // Autoimmun. Rev. — 2009. — V. 9, № 2. — P. 102–107.
25. Wilk E., Witte T., Marquardt N. et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment // Arthritis Rheum. — 2009. — V. 60, № 12. — P. 3563–3571.
26. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview // C.M.A.J. — 2009. — V. 181, № 11. — P. 787–796.
27. Алексеева Е.И., Акулова С.С., Семикина Е.Л. и др. Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО α // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 94–100.
28. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–29.
29. Алексеева Е.И., Семикина Е.Л., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 79–85.
30. Исаева К.Б., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 132–138.