Е.И. Алексеева, С.С. Акулова, Е.Л. Семикина, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность ритуксимаба у больной системным вариантом юношеского артрита, рефрактерного к терапии традиционными иммунодепрессантами и блокаторами ФНО-α

ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА, РЕФРАКТЕРНОГО К ТЕРАПИИ ТРАДИЦИОННЫМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ И БЛОКАТОРАМИ ФНО-α. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ТАКИМИ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ КАК ЛИХОРАДКА, ЛИМФАДЕНОПАТИЯ, ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ, ПОЛИСЕРОЗИТ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ И ВЫСОКИМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АКТИВНОСТИ (СОЭ, СРБ). ВКЛЮЧЕНИЕ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБА ИНДУЦИРОВАЛО РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ И СУСТАВНОГО СИНДРОМА, А ТАКЖЕ НОРМАЛИЗАЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ СОСТАВИЛА 22 НЕД С МОМЕНТА ПЕРВОЙ ИНФУЗИИ РИТУКСИМАБА. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ, ЧТО РИТУКСИМАБ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРСПЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РИТУКСИМАБ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ.

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 17.04.2007 г., принята к печати 08.06.2007 г.

Ювенильный артрит (М08 по МКБ 10 пересмотра) — тяжелое заболевание, которое у детей нередко протекает не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными проявлениями: лихорадкой, сыпью, гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом, лимфаденопатией. Именно лечение системного варианта заболевания представляет большие трудности. В схему терапии, как правило, включаются глюкокортикоиды (ГК) для внутривенного и перорального введения, пульс-терапия метотрексатом и циклофосфамидом [1]. Однако у большинства больных эта терапия недостаточно эффективна с одной стороны и вызывает осложнения с другой. О чем свидетельствует приведенный ниже клинический случай.

Больная К. 5 лет наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с декабря 2005 г. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й физиологической беременности. Роды срочные, со стимуляцией. Масса тела при рождении составила 3 500 г, длина тела — 54 см. Период новорожденности протекал без особенностей, раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. На грудном вскармливании находилась до 1 года 3 мес. Вакцинирована БЦЖ в роддоме, привита по календа-

Ye.I. Alexeyeva, S.S. Akulova, Ye.L. Semikina, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva

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

Rituximab efficacy in treating systemic juvenile arthritis refractory to traditional immunosuppressant and TNF-α blocker therapy

THE ARTICLE DESCRIBES THE CLINICAL CASE OF A DIFFICULT SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS REFRACTORY TO TRADITIONAL IMMUNOSUPPRESSANT AND TNF-α BLOCKER THERAPY. THE DISEASE WAS CHARACTERIZED BY SUCH EXTRA-ARTICULATE MANIFESTATIONS AS FEVER, LYMPHADENOPATHY, HEPATOLIENOMEGALY, POLYORRHYMENITIS, GENERALIZED JOINT AFFECTION AND HIGH LABORATORY ACTIVITY INDICATORS (ESR, CRP). THE INCLUSION OF RITUXIMAB STIMULATED THE REMISSION OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS AND THE JOINT SYNDROME, AS WELL AS NORMALIZED THE LABORATORY DISEASE ACTIVITY INDICATORS. THE THERAPEUTIC EFFECT DURATION WAS 22 WEEKS UPON THE INITIAL INFUSION OF RITUXIMAB. THE RESULTS DEMONSTRATE THAT RITUXIMAB IS A PROMISING MEDICATION FOR TREATING SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, TREATMENT, RITUXIMAB, JUVENILE ARTHRITIS.

рю до 4 лет. Перенесенные заболевания — частые ОРИ, ангины. Наследственность не отягощена. Девочка больна с ноября 2004 г., когда после перенесенной ОРИ появилась припухлость коленных суставов и нарушение походки. После консультации хирурга было исключено травматическое поражение суставов ног, и ребенок был направлен к кардиоревматологу. После проведенного обследования был установлен диагноз «реактивный артрит». Девочка лечилась антибактериальными препаратами, НПВП, пункциями коленных суставов с введением глюкокортикоидов. Эффекта от лечения не было. Суставной синдром рецидивировал, по данным клинического анализа крови СОЭ наросла до 40 мм/ч. В течение 6 мес ребенку неоднократно проводились пункции суставов с введением глюкокортикоидов, эффект которых был кратковременным. В связи с этим с июня 2005 г. больной начали проводить пульс-терапию метилпреднизолоном и был назначен метотрексат в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в нед. Несмотря на проводимую терапию в ноябре 2005 г. у девочки развился генерализованный суставной синдром и продолжали рецидивировать системные проявления. Был назначен второй иммунодепрессант — циклоспорин в дозе 3 мг/кг массы тела. В декабре 2005 г. впервые поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, отмечалась фебрильная лихорадка, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, умеренное расширение границ относительной сердечной тупости, глухость тонов. Суставной синдром носил генерализованный характер, выявлялись выраженные экссудативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей, их болезненность и нарушение функций, а также ограничение движений и болезненность в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах. Походка была нарушена, на пятках и носках ходила с трудом, не могла сесть на пятки. В клиническом анализе крови: СОЭ — 47 мм/ч, число лейкоцитов — 16×10^9/л. Было выявлено повышение сывороточных концентраций СРБ до 1,56 мг% (норма — до 0,8 мг%), IgG — до 935 мг% (норма — 109–352 мг%). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных методов исследования девочке был установлен диагноз: «юношеский артрит с системным началом» (М08.2) (лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит). Также была констатирована выраженная гормонозависимость, синдром Кушинга. На фоне парентерального введения глюкокортикостероидов у ребенка развился гипертрихоз, отложение жира на лице и груди, склонность к артериальной гипертензии. Девочка перестала расти. Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного процесса (полиартикулярный суставной синдром, поражение мелких суставов кистей, пролиферативные изменения с развитием контрактуры в правом коленном суставе, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность лечения метотрексатом и циклоспорином), была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей α (ФНО-α) — инфликсимабом, в дозе 100 мг/на введение (6,6 мг/кг массы тела) в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в нед и циклоспорином в дозе 4,11 мг/кг массы тела в сут. Инфликсимаб вводился по схеме 0, 2-я, 6-я нед, и далее каждые 8 нед. После первой инфузии препарата была отмечена положительная динамика: уменьшились экссудативные изменения и болевой синдром в пораженных суставах, нарос объем движений. Однако сохранялась болезненность и тугоподвижность в проксимальных межфаланговых суставах пальцев обеих кистей, болезненность при крайнем сгибании — девочка не могла собрать пальцы кисти в кулак. На носках и пятках ходила свободно. Через 1 нед вновь наросла экссудация в коленных суставах, появились боль, утренняя скованность длительностью более 30 мин, субфебрилитет. В связи с нарастанием активности и функциональной недостаточности девочке вновь проводились пункции обоих коленных суставов с введением глюкокортикоидов. Эффект глюкокортикоидной терапии был недостаточный и нестойкий. У ребенка сохранялись экстраартикулярные проявления, активный суставной синдром, нарастала инвалидизация и лабораторные показатели активности болезни: сывороточные концентрации ЦИК составляли 1651 мВ (норма 109–352 мВ), СРБ — 4(+) (норма — отрицательно). У девочки прогрессировала анемия, содержание гемоглобина в эритроцитах снизилось до 80 г/л, СОЭ наросла до 72 мм/ч, число тромбоцитов — до 927×10^9/л. В марте 2006 г. при проведении третьего планового введения ингибитора ФНО-α, отмечалась аллергическая реакция (боли в животе, затруднение дыхания, кашель). Учитывая неэффективность блокаторов ФНО-α и развитие побочных реакций анти-ФНО терапия была прекращена. В связи с неэффективностью средних доз метотрексата, блокаторов ФНО-α, глюкокортикоидов для парентерального введения, девочке была начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 поверхности тела в нед (30 мг в нед). Было проведено 11 инфузий метотрексата, с последующим переходом на внутримышечное ведение препарата в дозе 30 мг/м^2 в нед (16 мг в нед). Продолжен прием циклоспорина в дозе 70 мг в сут (4,11 мг/кг массы тела в сут). На фоне проводимой терапии состояние оставалось нестабильным, суставной синдром продолжал рецидивировать, что потребовало внутрисуставного введения глюкокортикоидов. В сентябре 2006 г. число эритроцитов периферической крови снизилось до 2,5×10^9/л. Нарастание эритропении было расценено как побочный эффект метотрексата, в связи с чем доза препарата снижена до 20 мг/м^2 в нед (12,5 мг в нед). В декабре 2006 г. девочка вновь поступила в отделение в тяжелом состоянии за счет генерализованного поражения суставов, выраженной интоксикации, лихорадки до 39°С. В клиническом анализе крови отмечалось снижение числа эритроцитов до 2,9×10^9/л. Эритропению продолжали расценивать как побочный эффект терапии метотрексатом. В связи с этим проводилось снижение дозы препарата. На фоне снижения дозы иммунодепрессанта состояние еще более ухудшилось.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокаторы ФНО-α. У ребенка были все показания для назначения преднизолона для перорального приема. Однако выраженная зависимость ребенка от глюкокортикоидов для внутривенного и внутрисуставного введения, их кратковременный эффект, свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона с одной стороны, скорее всего, будет недостаточно эффективен, а с другой вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ювенильного артрита [3]. Пероральное назначение преднизолона будет сопровождаться у девочки не только гормонозависимостью, но и низкорослостью, о чем свидетельствует наличие факторов риска развития нанизма у этой пациентки, а именно: начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮА, генерализованное пора-

жение суставов, высокая активность болезни, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов [1].

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от назначения преднизолона *per os* и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд., Швейцария).

Каковы же были основания для выбора этого препарата? Необходимо отметить, что ранее считалось, что ключевым моментом в патогенезе заболевания являлась активация Т лимфоцитов и, как следствие, гиперпродукция провоспалительных цитокинов ФНО-α, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и других). В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита 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 развитие системных проявлений, гиперпродукцию острофазовых белков (амилоид, СРБ, фибриноген), 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 (В7 и CD40), обеспечивающие избыточную активацию Т клеток. В-клетки, синтезирующие ревматоидный фактор, взаимодействуют с иммунными комплексами и презентируют широкий спектр аутоантигенов, поддерживая высокую интенсивность аутоиммунного процесса [1, 4–16]. Высокая активность В-клеток при ревматоидном артрите делает их мишенью для биологических препаратов. Особенно актуальной блокада В-клеток может быть для детей с системным вариантом заболевания, при котором ведущая роль отводится эффектам ИЛ 6, который избыточно продуцируется активированными Th2 и В лимфоцитами и индуцирует развитие лихорадки, синтез однофазовых белков, тромбоцитоз, костно-хрящевую деструзию. Препаратом, который блокирует В-клетки, является ритуксимаб.

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 практически полного удаления В лимфоцитов CD20+. Экспериментальные данные показали, что у больных, получивших курс терапии ритуксимабом, не отмечалось повышения частоты инфекционных осложнений [1, 4–16]. 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, 4–16].

Действие ритуксимаба заключается в выведении В лимфоцитов CD20+ посредством трех основных механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 4, 16]. В настоящее время в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентного к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибиторами ФНО-α [6–16]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб достоверно 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 показывают, что после трех курсов введения ритуксимаба частота инфузионных осложнений достоверно снижается более чем в 2 раза. Повторные курсы введения ритуксимаба также не вызывают у пациентов развития инфекционных осложнений, связанных с уменьшением сывороточного уровня IgM [15]. В детской ревматологической практике опыта применения ритуксимаба практически нет. Однако, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН уже есть опыт применения ритуксимаба у больных системным вариантом ювенильного артрита [16]. Более того, в наших исследованиях была показана неэффективность инфликсимаба у детей с системным вариантом заболевания [17].

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больной К. в дозе 500 мг/ на введение по схеме 0, 2-я, 6-я нед. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом у больной отмечался генерализованный суставной синдром, с поражением всех групп суставов, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности болезни (табл., рис. 1а, 2а, 3а, 4а). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия глюкокортикоидов в дозе 100 мг. Во время первой инфузии ритуксимаба у девочки отмечались спастические боли в животе, которые купировались после инфузии антигистаминного препарата. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что ко второй неделе после первого введения девочка перестала лихорадить, стала более активной, купировались экссудативные изменения в суставах. К 6 нед от начала терапии полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность заболевания (табл.).

На момент выписки из отделения состояние девочки было расценено как удовлетворительное, системные проявления заболевания не рецидивировали. Дома состояние ребенка также оставалось стабильным, не болела, обострений суставного синдрома не отмечалось. Девочка продолжала лечиться циклоспорином в суточной дозе 70 мг массы тела в сут (4,3 мг/кг в сут) и метотрексатом в дозе 10 мг/нед (15 мг/м^2 поверхности тела в нед). Через 16 нед ребенок вновь поступил в клинику для проведения контрольного обследования и проведения повторного курса терапии ритуксимабом. При поступлении состояние было расценено как удовлетворительное. Ребенок был активен, чувствовал себя хорошо. Масса тела составила 16 кг, длина тела — 104,5 см (девочка выросла на 4,5 см за 16 нед).

При обследовании патологии со стороны суставов и внутренних органов выявлено не было. Объем движений во всех группах суставов был полный, движения безболезненные (рис. 1б, 2б, 3б, 4б). Девочка свободно ходила на цыпочках и пятках, легко собирала пальцы в кулак, сади-

Рис. 1а. Внешний вид больной до лечения ритуксимабом. Экссудативные изменения в коленных голеностопных суставах, вальгусная деформация голеней, синдром Кушинга
Рис. 1б. Внешний вид больной через 22 нед после курса лечения ритуксимабом. Отсутствие экссудативных изменений в суставах. Синдром Кушинга и вальгусная деформация голеней не определяются

лась на корточки. При наклоне вперед доставала руками до пола. Утренней скованности не было. У ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (табл.).

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию В лимфоцитов CD19+ и CD 20+ в крови и в синовиальной жидкости. В динамике оценивалось только содержание CD19+ и CD20+ В лимфоцитов в крови, так как уже ко второй инфузии препарата полностью купировались островоспалительные изменения в коленных суставах и синовиальную жидкость не представлялось возможным получить. До начала терапии ритуксимабом доля В лимфоцитов CD19+ в крови составляла 4% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 5% (норма — 10–20% по данным клинико-гематологической лаборатории Научного центра здоровья детей РАМН). Изначально низкий уровень клеток, вероятно, связан с длительно проводимой комбинированной имуносупрессивной терапией циклоспорином и метотрексатом. В синовиальной жидкости доля В лимфоцитов CD19+ составило 6%, а В лимфоцитов CD20+ — 8% от их общего числа, что выше, чем в крови и свидетельствует о преимущественной локализации В-клеток в синовиальной жидкости. Уже после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (0 и 1% клеток соответственно). К третьему введению препарата, а также через 16 нед после третьей инфузии, В лимфоциты крови с фенотипом CD19+ и CD20+ не определялись.

Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ популяций В-клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния девочки (купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах) так и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни, что совпадает с данными других авторов [4–15, 18].

Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вариант ювенильного артрита характеризуется очень тяжелым непрерывно рецидивирующим течением, генерализованным поражением суставов, быстрым развитием инвалид-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей ювенильного артрита с системным началом у больной К. на фоне терапии ритуксимабом

Показатели	До введения ритуксимаба	Через 6 нед после терапии ритуксимабом	Через 22 нед после терапии ритуксимабом
Системные проявления	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Нет	Нет
Длительность утренней скованность, мин	45	Нет	Нет
Число активных суставов (с болью, скованностью , экссудацией)	10	2	0
Субъективная оценка активности заболевания (баллы) по ВАШ (min 0 — max 10 баллов)	9	4	0
Субъективная оценка боли (баллы) по ВАШ (min 0 — max 10 баллов)	7	0	0
Функциональная активность больного, баллы	50	2	0
Индекс активности DAS 4	3,32	1,93	0,8
СОЭ, мм/ч	70	24	6
ЦИК, мВ	1154	930	345
СРБ, мг%	34	0,74	0,1
IgG, мг%	1290	1240	470

Примечание:
ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Рис. 2а, б. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до (а) и через 22 нед после начала терапии ритуксимабом (б)

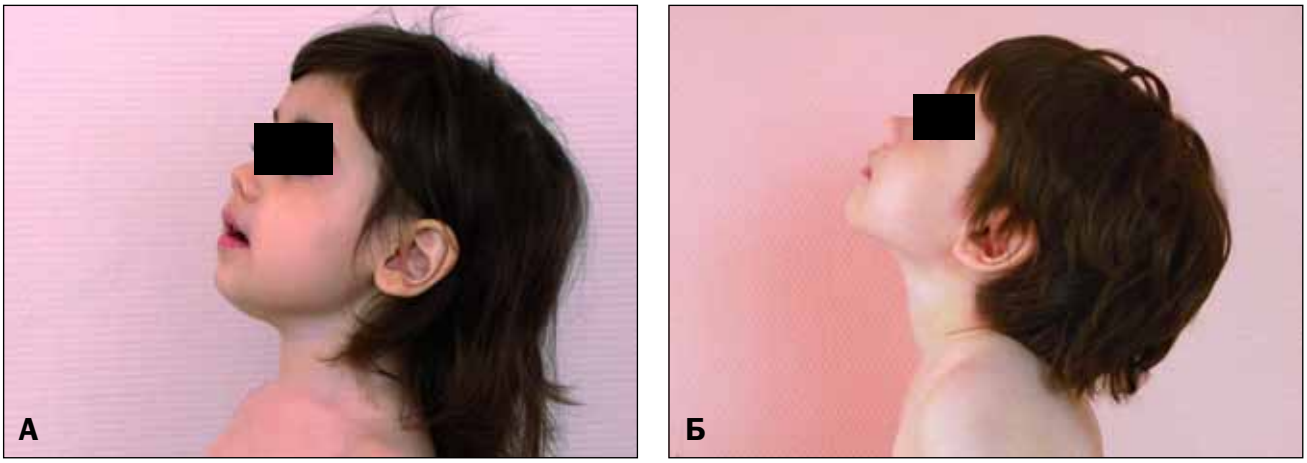
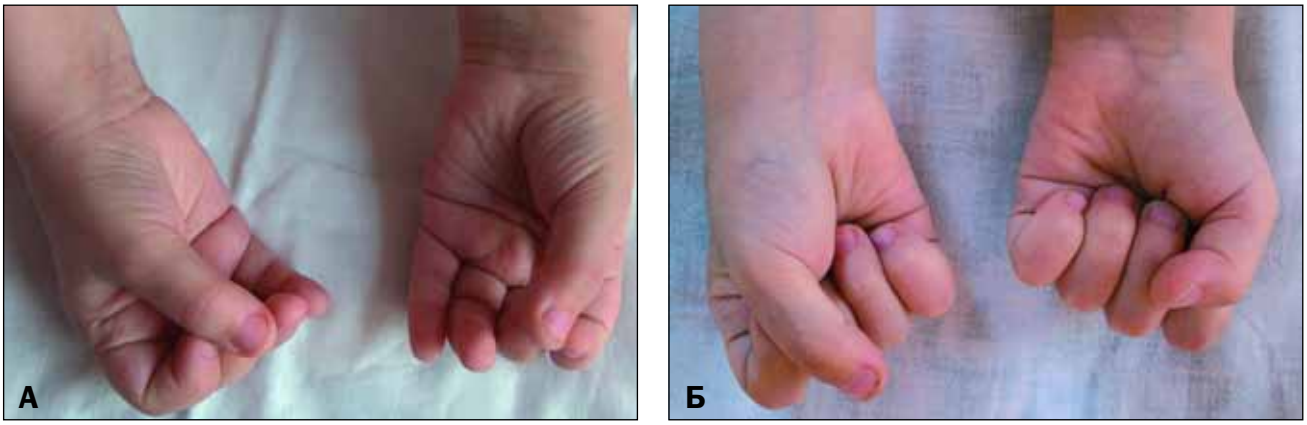


Рис. 3а, б. Функциональная способность лучезапястных суставов до (а) и через 22 нед после начала лечения ритуксимабом (б)

Рис. 4а, б. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти до (а) и через 22 нед после начала лечения ритуксимабом (б)

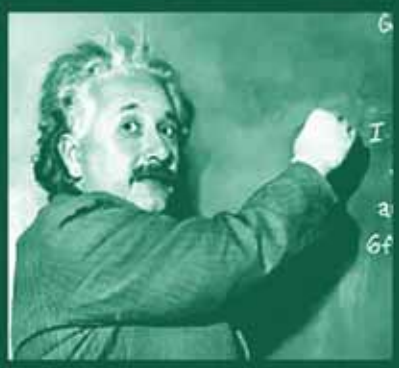


Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

1475 – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата

1953 – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК

2006



1905 – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности

1961 – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос

Новая страница в истории

МАБТЕРА®
РИТУКСИМАБ

Roche

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

ности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и блокаторам ФНО-α.
Вместе с тем, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 В лимфоцитов себя оправдало. Терапия ритуксимабом индуцировала у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечила полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У девочки нивелировались все признаки медикаментозного синдрома Кушинга, который развился на фоне внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Также возобновился процесс роста ребенка. Одним из самых существенных эффектов ритуксимаба явился отказ от назначения преднизолона для перорального приема.
Умеренные побочные реакции на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии прошли без осложнений.
Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что ритуксимаб может быть перспективным препаратом для лечения детей с системным вариантом ювенильного артрита. Однако для разработки протокола лечения необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности ритуксимаба у репрезентативного контингента больных.

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 общей редакцией академика РАМН, профессора Баранова А.А. — М., 2007. — С. 325–339.
2. Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment option // Expert Opion. Pharmacother. — 2006. — V. 7, № 4. — P. 387–399.
3. 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 // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
4. Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol. — 2003 (Suppl. 2) . — V. 30. — P. 3–8.
5. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Русс. мед. журнал. — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
6. Edwards J.C.W., 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 MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 883–888.
8. De Vita S., Zaja F., Sacco S., De Candia A., Fanin R., Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002. — № 46. — 2029–2033.
9. Kramrn H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B ceils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. — 2004. — № 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. — № 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. — № 48. — P. 2146–2154.
12. Насонов Е.Л. Перспективы применения монокональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. терапия. — 2006. — № 1–5. — С. 55–58.
13. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-celi-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2005. — № 350. — P. 2572–2581.
14. Emery P., Fleishmann 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 lib randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // Arthritis Rheum. — 2006. — № 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., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопр. совр. педиатр. — 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 // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 20–30.
18. Reparon-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. — № 44. — P. 2029–2037.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

Бернард Лаун

Бернард Лаун — уроженец Литвы, выпускник Майнского университета и медицинского института при Университете Джонса Хопкинса. В 1960 г. Бернард Лаун разработал свой первый дефибриллятор постоянного тока. В 1962 г. он вместе с соавторами описал применение однофазной дефибрилляции для купирования фибрилляции желудочков у животных и синхронизированной дефибрилляции с такой же формой волны для лечения желудочковых тахикардий у человека. Впервые организовал блок интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, оснащенный специальным оборудованием, позволяющим осуществлять постоянный контроль за деятельностью сердца и дыхания. Лауном же был предложен и метод кардиоверсии — использование синхронизированных с сердечным циклом электрических разрядов для лечения тахикардий. В 1973–1981 гг. был координатором совместных советско-американских исследований по проблеме «Внезапная смерть».
В 1980 г. Лаун стал инициатором организации всемирного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» и его сопредседателем (вместе с Е.И. Чазовым). В октябре 1985 г. Норвежский нобелевский комитет объявил, что это движение удостоено Нобелевской премии мира: «Эта организация принесла человечеству значительную пользу, распространяя авторитетную информацию и способствуя осознанию катастрофических последствий ядерного конфликта. Комитет убежден, что это в свою очередь усилит движение общественности за полное запрещение ядерного оружия и решительный сдвиг в пользу здравоохранения и других гуманитарных нужд».