

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹,
Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильной склеродермией

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: 10.05.2012 г., принята к печати: 22.05.2012 г.

В статье описан случай тяжелого течения ювенильной склеродермии. Заболевание характеризовалось высокой активностью, агрессивным течением, рефрактерностью к терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом, метотрексатом в сочетании с препаратами, улучшающими кровообращение. Описано успешное применение химерных антиCD20 моноклональных антител — препарата ритуксимаб. Уже через 4 нед терапии уменьшились симптомы интоксикации, плотность и площадь очагов склеродермии. К 24 нед нормализовались иммунологические показатели активности болезни. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба у пациента с тяжелым течением ювенильной склеродермии. Клинико-лабораторная ремиссия болезни сохраняется в течение 52 нед.

Ключевые слова: дети, ювенильная склеродермия, ритуксимаб.

Ювенильная склеродермия (ЮС) — хроническое иммуноагрессивное заболевание с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Проявляется характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов, развитием синдрома Рейно. В основе болезни лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего тромбангиита [1].

Ювенильную склеродермию подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную ограниченную склеродермию (ЮОСД). При ЮССД наряду с изменениями кожи и опорно-двигательного аппарата имеет место поражение внутренних органов

и развитие синдрома Рейно. Вместе с тем результаты многолетних наблюдений за детьми с ограниченной склеродермией показали, что более чем у половины пациентов (59,7%) развивались признаки поражения внутренних органов, аналогичные изменениям при системной склеродермии [2]. Патоморфологические изменения кожи и подлежащих тканей при системной и ограниченной склеродермии оказались сходными. Это позволило сделать вывод, что ограниченная склеродермия является формой системного процесса [3].

Ювенильная склеродермия — редкое заболевание. Распространенность системной склеродермии у взрослых составляет 19–75 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость — 0,45–1,4 на 100 тыс. населения

E.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isayeva¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, E.V. Mitenko¹

¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Experience of Rituximab treatment in a patient with juvenile scleroderma

A clinical case of severe juvenile scleroderma is represented in this article. The patient had a high activity and aggressive course of disease, he was resistant to steroid, cyclophosphamide and methotrexate therapy in combination with drugs, improving blood circulation. The authors describe the successful usage of chimeric monoclonal antibody against the protein CD20 — Rituximab. By the 4th week of the treatment the signs of intoxication and local manifestations of the disease (density and area of scleroderma patches) have diminished. By the 24th week the immunological markers of activity have become normal. Afore-mentioned clinical case demonstrates high efficacy of Rituximab in patient with severe course of juvenile scleroderma. By now the stage of clinical and laboratory remission has maintained for 52 weeks.

Key words: children, juvenile scleroderma, Rituximab.

в год. Доля детей в возрасте до 16 лет среди больных системной склеродермией составляет около 3%, а в возрасте до 10 лет — около 2%. В структуре хронических ревматических болезней у детей склеродермия занимает третье место. В дошкольном и младшем школьном возрасте мальчики и девочки болеют одинаково часто, а среди детей старшего возраста преобладают девочки [4].

Как самостоятельное заболевание склеродермия описана в 1634 г. Zacutus Lusitanus. Термин «склеродермия» (тврдокожие) был предложен в 1847 г. Gintrac [5]. В России в 1896 г. русский дерматолог А.Г. Полотебнов в книге «Введение в курс дерматологии» рассматривал склеродермию как болезнь всего организма; чуть позже российские патологи А.Е. Янишевский и Г.И. Маркелов у пациента со склеродермией описали изменения не только кожи, но и магистральных сосудов, легких, печени и селезенки. В середине XX в. американским патологом Клемперером была сформулирована концепция о коллагеновых болезнях, где склеродермия рассматривалась как системная дезорганизация соединительной ткани [6, 7]. В России большой вклад в изучение склеродермии внесли исследования Е.М. Тареева, В.А. Насоновой, Н.Г. Гусевой, С.И. Довжанского, Г.Я. Высоцкого, педиатров Л.А. Исаевой и Н.Н. Уваровой [8].

В патогенезе склеродермии основную роль играют процессы усиленного коллагено- и фиброзообразования, нарушения микроциркуляции в результате воспалительных изменений и спазма мелких артерий, артериол и капилляров, изменения гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к компонентам соединительной ткани.

Важная роль в развитии фиброзного процесса при системной склеродермии отводится иммунным нарушениям [9, 10]. Признаки активации Т и В лимфоцитов выявляются уже на ранних стадиях развития болезни до гистологических проявлений фиброза [11]. Установлены стимулирующие эффекты этих клеток на фибробласты. Основное значение в развитии склеродермического фиброза придается нарушениям Т-клеточного звена иммунитета, что проявляется функциональной поляризацией Т лимфоцитов периферической крови и тканей с преобладанием синтеза Th2 цитокинов, влияющих на рост, пролиферацию и продукцию компонентов внеклеточного матрикса [9, 10, 12–14]. В последнее время установлена значительная роль В лимфоцитов в развитии аутоиммунных болезней. Наряду с синтезом аутоиммунных антител В лимфоциты презентуют антигены (аутоантигены), регулируют состояние дендритных клеток, активацию и дифференцировку Т клеток, синтез различных цитокинов. При системной склеродермии установлено наличие поликлональной В-лимфоцитарной активации, нарушение состава В лимфоцитов (увеличение пула нативных клеток, снижение пула клеток памяти) и их участие в формировании иммуновоспалительных инфильтратов кожи и внутренних органов. На гиперактивацию В клеток при системной склеродермии косвенно указывают гипергаммаглобулинемия и наличие разнообразных циркулирующих аутоантител, а также повышение уровня маркеров активации В лимфоцитов в периферической крови и тканях больных системной склеродермией (CD19, BAFLR) [15].

Для лечения тяжелых форм ЮССД применяют комбинированную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом [16]. Однако лечение иммунодепрессантами может быть токсичным, повышать риск развития инфекционных болезней и новообразований. Комбинированная терапия сопровождается побочными эффектами у 25% пациентов уже в течение первого года ее проведения. Несмотря на агрессивное лечение, не всегда удается достичь ремиссии болезни [17]. Именно поэтому актуальным становится вопрос поиска и внедрения новых лекарственных препаратов для лечения тяжелой ювенильной склеродермии.

В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных болезнях. Учитывая, что В лимфоциты играют одну из центральных ролей в патогенезе аутоиммунных болезней, их деплеция может остановить развитие иммуноаутоагрессивного процесса [18–21].

Препарат ритуксимаб представляет собой химерное антиCD20 моноклональное антитело, содержащее человеческий IgG1k-компонент и вариабельный мышинный регион. Антиген CD20 экспрессируется на поверхности пренаивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти, но никогда — на плазматических и стволовых клетках [22, 23]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптозом.

Результаты использования антиВ-клеточной терапии на экспериментальных моделях свидетельствуют, что нейтрализация В клеток представляет собой эффективный путь уменьшения фиброза. К настоящему времени опубликованы данные нескольких открытых клинических исследований по применению ритуксимаба у больных системной склеродермией. В этих исследованиях показана эффективность препарата при остром, быстро прогрессирующем течении заболевания, особенно в отношении восстановления функции легких [24–27] и уменьшения плотности кожи [28]. В публикации D. McGonagle и соавт. представлен случай наблюдения за больной с системной склеродермией, с тяжелым поражением легких, неэффективностью предшествующей терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном, проводимой на протяжении 1 года. Особая тяжесть состояния была обусловлена нарастающими симптомами дыхательной недостаточности и наличием распространенных изменений в легких по данным компьютерной томографии. Пациентке было проведено 2 курса терапии ритуксимабом с интервалом в 1 год. Это позволило значительно снизить активность заболевания и оказало положительный эффект на состояние легких в виде уменьшения проявлений дыхательной недостаточности, рестриктивных нарушений, улучшения диффузной способности легких, наблюдавшихся на фоне деплеции периферических В лимфоцитов [25].

В открытом клиническом испытании ритуксимаба у 8 пациентов с системной склеродермией также выявлено значительное уменьшение плотности кожи, оцениваемое на основании модифицированного кожного счета Роднана, что сопровождалось достоверным снижением числа миофибробластов и содержания гиалинизированного коллагена в коже [27].

Таблица. Динамика иммунологических показателей активности болезни на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Норма	Октябрь 2005 г., при поступлении	Январь 2011 г., до терапии ритуксимабом	Через 4 нед после 1-й инфузии ритуксимаба	Через 24 нед после 1-й инфузии ритуксимаба	Через 52 нед после 1-й инфузии ритуксимаба
РФЕ, д/л	0–20	181	480	180	20	15
АНФ her2	0–1:80	1:160	1:320	1:280	1:80	отр.

Во всех работах подтверждена хорошая переносимость и безопасность препарата у больных системной склеродермией. Установлено, что на фоне применения ритуксимаба наблюдается не только периферическая, но и тканевая В-клеточная деплеция (исчезновение В-лимфоцитарной инфильтрации кожи). Таким образом, экспериментальные доказательства патогенетического значения В лимфоцитов и результаты клинических исследований позволяют предположить, что применение инфузионной антиВ-клеточной терапии препаратом ритуксимаб может быть обосновано на ранних стадиях заболевания у пациентов с быстро прогрессирующим течением, высокой активностью системной склеродермии, с преобладанием в клинической картине поражения легких и положительными иммунологическими маркерами системной склеродермии [28].

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен собственный опыт применения ритуксимаба у девочки с ювенильной склеродермией, резистентной к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом.

Больная А., 5 лет, поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в октябре 2005 г. Больна с августа 2005 г., когда на коже боковой поверхности туловища слева, левом бедре, левой голени появились очаги уплотнения с блеском, депигментацией. Также отмечалось уменьшение в объеме левого бедра и левой голени. Девочка госпитализирована в областную детскую клиническую больницу по месту жительства. При поступлении состояние ребенка расценено как среднетяжелое. На коже боковой поверхности туловища слева, на левом бедре, левой голени выявлялись очаги уплотнения кожи с перламутровым блеском, отсутствием роста волос, венчиком гиперемии по периферии. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались умеренно выраженная анемия — Hb — 102 г/л, лейкоциты — $12,4 \times 10^6$ тыс., СОЭ — 5 мм/ч. LE клетки не выявлены, обнаружены антитела к ДНК (нативной и денатурированной), антинуклеарный фактор (табл.). Девочке был поставлен диагноз: «Юношеская склеродермия» и назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сут (15 мг/сут), в дозе 50 мг/с — пентоксифиллин, пеницилламин, никотиновая кислота; проводилась местная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, средствами, улучшающими трофику тканей — Д-Пантенол, фонофорез с гидрокортизоном.

В октябре 2005 г. девочка впервые госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При осмотре состояние ребенка расценено как средней тяжести. Отмечались распространенное поражение кожи, явления интоксикации (обращали на себя внима-

ние бледность кожных покровов, «тени» под глазами), разница в длине нижних конечностей (левая нога была на 1 см короче правой) и объеме бедер (объем левого бедра и голени слева на 1 см меньше, чем справа). На коже боковой поверхности туловища слева, левого бедра, левой голени с переходом на тыл стопы определялись обширные очаги поражения кожи в стадии плотного отека с венчиком гиперемии по периферии, дисхромии, атрофии и фиброза (рис. 1). Кожа в области очагов плохо собиралась в складку, рост волос был нарушен, подлежащие ткани спаяны с костью в области медиальной лодыжки (рис. 2). Отмечалось ограничение крайних движений в левом коленном и левом голеностопном суставах. Лимфаденопатия была не выражена. Со стороны внутренних органов при осмотре патологии не выявлено. Ребенку проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. Показатели клинического и биохимического анализов крови были в пределах нормы. В иммунологическом анализе крови выявлены положительный анти-нуклеарный фактор (АНФ), повышенный уровень ревма-

Рис. 1. Очаг склеродермии в стадии дисхромии, атрофии и фиброза



Рис. 2. Очаг склеродермии в стадии дисхромии и склероза. Выражен блек кожи, отсутствует рост волос

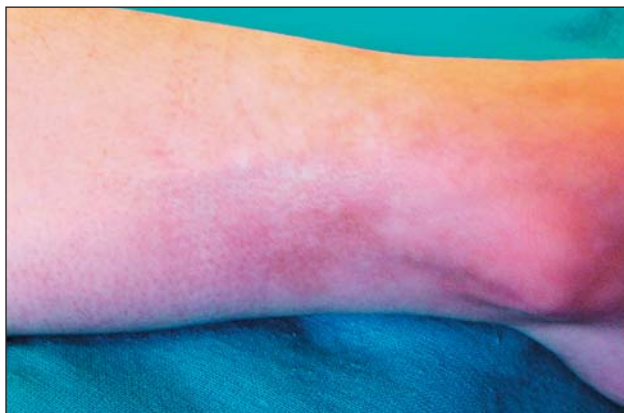


Рис. 3. Больная А. перед назначением ритуксимаба. Новые склеродермические очаги на лбу и в левой подмышечной области



Рис. 4. Очаг склеродермии в стадии уплотнения с венчиком гиперемии по периферии



тоидного фактора (РФ) — 181 ед/мл (норма до 20 ед/мл) (см. табл.), повышение сывороточной концентрации иммуноглобулинов (Ig G до 1280 мг% (норма 823–869 мг%), М — до 285 мг% (норма 94–100 мг%), что свидетельствовало о высокой иммунологической активности основного процесса. При оценке функции внешнего дыхания, проведении компьютерной томографии органов грудной клетки патологии со стороны органов дыхания не выявлено. Девочке выполнены ЭХО-кардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру — признаков нарушения ритма и поражения сердца не было. При проведении рентгеноконтрастного исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием данных за поражение пищевода не выявлено. Учитывая данные клинической картины и проведенного обследования, выставлен диагноз: «Ювенильная склеродермия». Поражение кожи по типу гемисклеродермы. Девочке продолжено лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в сут. Учитывая быстро прогрессирующее обширное поражение кожных покровов, мягких тканей с формированием фиброза подлежащих тканей и уменьшением размеров левой ноги, высокие иммунологические показатели активности заболевания, отсутствие эффекта от предшествующей терапии, с 03.11.05 г. начата пульс-терапия циклофосфамидом в дозе 15 мг/кг массы тела на введение по схеме 1 раз в мес. Также проводилась инфузионная терапия препаратами, улучшающими кровообращение, глюкозано-вокаиновой смесью, пентоксифиллином, актовегином и местное лечение очагов склеродермии.

При повторной госпитализации в январе 2006 г. отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса в виде уменьшения площади и плотности очагов, возобновления роста волос в очаге поражения, снижения иммунологической активности (АНФ отрицателен, уровень РФ в сыворотке крови 80 ед/мл). Учитывая хорошую эффективность, отсутствие побочных эффектов, продолжена терапия циклофосфамидом в дозе 15 мг/кг массы тела 1 раз в мес с постепенным снижением дозы преднизолона. Преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут девочка получала в течение 4 мес, к маю 2006 г. доза препарата снижена до 0,3 мг/кг в сут. Терапия циклофосфамидом в дозе 15 мг/кг по схеме 1 раз в мес проводилась в течение 1 года. Учитывая стойкую положительную динамику со стороны кожного синдрома, отсутствие признаков иммунологической активности (АНФ и РФ отрицательны), с апреля 2007 г. изменен режим введения циклофосфамида в дозе 15 мг/кг. Инфузии стали осуществляться

1 раз в 2 мес, с января 2008 г. — 1 раз в 6 мес в той же дозе. Состояние по основному заболеванию оставалось стабильным, однако ребенок не рос, в связи с чем с января по март 2008 г. доза преднизолона была снижена до 2,5 мг/сут (0,1 мг/кг). На фоне снижения суточной дозы преднизолона у ребенка возобновился рост. При обследовании в январе 2009 г. констатирована клинко-лабораторная ремиссия; за 12 мес девочка выросла на 5 см. Введение циклофосфида продолжалось 1 раз в 6 мес, доза преднизолона составила 2,5 мг/сут. Больная продолжала получать препараты, улучшающие кровообращение, проводилась также локальная терапия очагов поражения.

Очередная госпитализация в ревматологическое отделение состоялась в июле 2010 г. При осмотре клинических проявлений активности заболевания не обнаружено — кожные изменения находились в стадии гиперпигментации, отмечалась умеренно выраженная атрофия подлежащих тканей, возобновился рост волос, кожа хорошо собиралась в складку, новых очагов не выявлено. Однако при обследовании отмечено повышение иммунологических показателей активности болезни (см. табл.). С целью предотвращения обострения основного заболевания было принято решение о повышении дозы преднизолона до 10 мг/сут (0,5 мг/кг массы тела в сут) и назначении метотрексата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед. За время пребывания в домашних условиях состояние девочки оставалось стабильным, однако с октября 2010 г. мама стала отмечать появление новых очагов поражения кожи.

Очередная госпитализация в ревматологическое отделение состоялась в декабре 2010 г. При осмотре состояние ребенка расценено как тяжелое за счет обширного поражения кожи, явлений интоксикации. Слева на лице в области лба и периорбитально, в левой подмышечной области выявлены новые активные очаги склеродермии в стадии плотного отека и гиперемии. Кожа над очагами плохо собиралась в складку, отмечался блеск и нарушение роста волос. На коже левой половины туловища, левого бедра, левой голени с переходом на тыл стопы усилились явления склероза и атрофии кожи и подлежащих мягких тканей. Левая нижняя конечность была короче правой на 1,5 см, объем левого бедра — меньше правого на 2 см и левой голени — на 1,5 см. Вновь появилось ограничение объема движений в левом коленном и голеностопном суставах (рис. 3, 4). Со стороны внутренних органов при осмотре патологии не выявлено. При обследовании сывороточный уровень РФ составил 480 Ед/мл, АНФ her2–1:320 (см. табл.). При проведении эзофагогастродуоденоскопии отмечены признаки гипотонии пищевода, развитие терминального эзофагита. Эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, исследование функции внешнего дыхания, компьютерная томография органов грудной клетки не выявили изменений, характерных для системной склеродермии.

Учитывая клиническую картину (появление новых очагов на коже лица и груди, прогрессирующее поражение левой ноги), высокие иммунологические показатели, быстро прогрессирующее течение заболевания, неэффективность предшествующей терапии глюкокор-

ПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

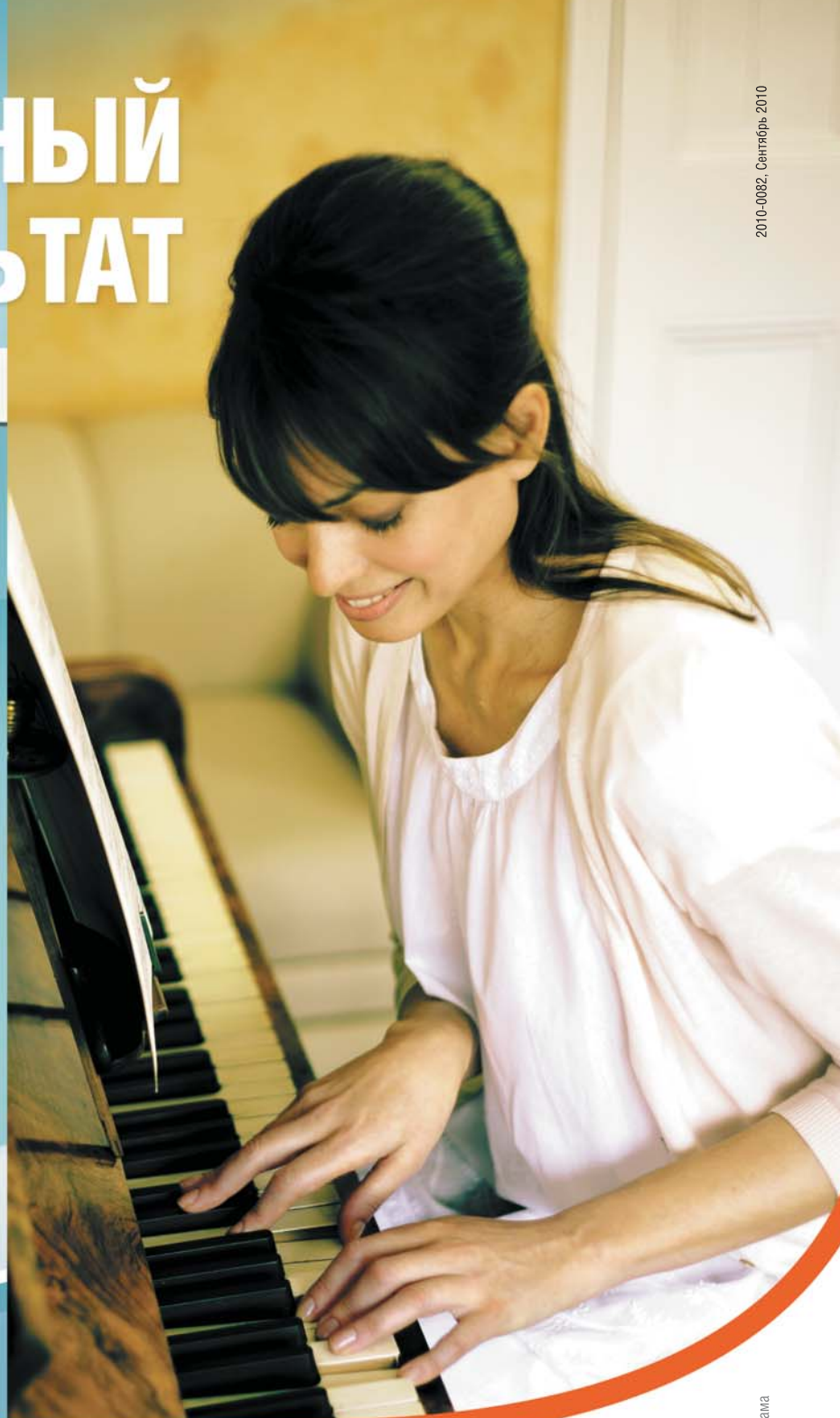
80% пациентов с РА
серопозитивны
по РФ и/или АЦЦП*

РФ+



и/или

АЦЦП+



2010-0082, Сентябрь 2010

Реклама

*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



Рис. 5. Больная А. Через 24 мес терапии ритуксимабом



ли в инфузионном флаконе стерильным, апиrogenным 0,9% водным раствором натрия хлорида до концентрации 2,5 мг/мл; вводили капельно с начальной скоростью инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч). Назначение препарата было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра

тикоидами, циклофосфамидом, метотрексатом, высокую эффективность ритуксимаба у взрослых больных склеродермией, было принято решение о проведении ребенку анти-В-клеточной терапии препаратом ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение по схеме 1 раз в нед в течение 4 последовательных нед. Препарат предварительно разводи-

здоровья детей РАМН. Родители подписали информированное согласие на применение препарата.

Во время инфузии ритуксимаба побочных реакций не было. Кроме того, больной проводилось внутривенное введение актовегина, пентоксифиллина, местное лечение очагов поражения кожи.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й нед после первого введения девочка стала более активной, купировались симптомы интоксикации, значительно уменьшились явления плотного отека и гиперемии очагов (рис. 5–8). Сывороточный уровень РФ сохранялся прежним и составил 180 Ед/л, антиядерные антитела не выявлялись. На момент выписки из отделения состояние девочки расценено как удовлетворительное, продолжено лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед и преднизолоном, доза которого постепенно была снижена до 2,5 мг (0,1 мг/кг массы тела в сут).

Через 24 нед девочка снова госпитализирована в клинику с целью проведения контрольного обследования и повторного курса терапии ритуксимабом. За время пребывания дома ребенок однократно перенес ОРИ, обострения заболевания не было. За 24 нед наблюдения девочка прибавила в весе 2 кг и выросла на 6 см.

При поступлении состояние было расценено как удовлетворительное. Девочка была активна, чувствовала себя хорошо. При обследовании новых очагов склеродермии признаков активности «старых» очагов и поражения внутренних органов выявлено не было. Отмечалось уменьшение плотности кожи и мягких тканей левого бедра и голени, восстановился объем движений в коленном и голеностопном суставах. Лабораторные показатели РФ и АНФ были в пределах нормальных значений. Для поддержания ремиссии заболевания пациентке проведен второй курс лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение 1 раз в нед по схеме 0–2 нед. Перед введением препарата премедикация глюкокортикоидами не проводилась. Реакций на инфузию не отмечалось. Состояние при выписке оценивалось как удовлетворительное.

Анализ влияния ритуксимаба на В-клетки показал, что до начала терапии доля CD19+ В-лимфоцитов в крови составляла 8% от общего числа лимфоцитов, CD20+ —

Рис. 6. Склеродермическое поражение кожи и подлежащих тканей левой ноги в стадии атрофии, дисхромии. Сохраняется уменьшение объема бедра и голени

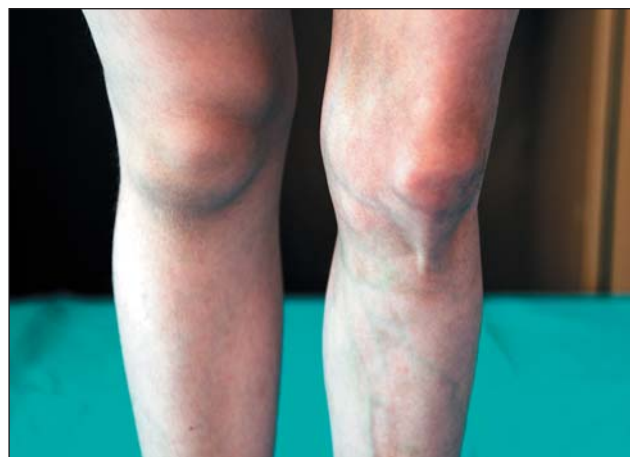


Рис. 7. Уменьшение плотности отека и склеротических изменений. Кожа хорошо собирается в складку



Рис. 8. Очаг склеродермии в стадии дисхромии. Отсутствие блеска, атрофия подлежащих тканей



18% (норма 6–23%, по данным клинко-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (единичные клетки). Ко второму курсу введения препарата (через 24 нед после первого введения) содержание CD19+ и CD20+ лимфоцитов крови повысилось до 3 и 5%, соответственно.

Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ В клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния пациента, так и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни. А повышение их доли являлось показанием для проведения повторного курса лечения ритуксимабом. За время последующего наблюдения (52 нед) у девочки сохранялась ремиссия заболевания, нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует тяжелое прогрессирующее течение юношеской склеродермии, характеризующееся распространенным пораже-

нием кожи, подлежащих тканей, выраженной инвалидизацией ребенка, связанной с укорочением левой нижней конечности, нарушением функции в коленном и голеностопном суставах, резистентностью к терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом и метотрексатом. Решение начать терапию генно-инженерными химерными моноклональными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом снизило активность кожного синдрома, обеспечило снижение и нормализацию иммунологических показателей, способствовало преодолению гормонозависимости. Анализ материалов приведенного выше клинического случая свидетельствует о высокой эффективности, достаточной безопасности химерных антиCD20 моноклональных антител — ритуксимаба — при лечении детей с юношеской склеродермией. Препарат индуцировал развитие ремиссии у тяжелого больного, резистентного к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Следовательно, ритуксимаб может быть препаратом выбора у детей с юношеской склеродермией в случае неэффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами при наличии показаний и соблюдении правил введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина. 1993. С. 267
2. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2008; 34: 239–255.
3. Zulian F., Avcin T. et al. The juvenile scleroderma international database: an instrument for improving research and standard of care in rare disease of childhood. *Ann. of the Rheumatic Disease*. 2007; 66 (11): 230.
4. Martini G., Foelvari I., Russo R. et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and epidemiological features in 750 children. An International study. *J. Rheumatol*. 2006; 45: 614–620.
5. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М.: Медицина. 1963. С. 217–248.
6. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванов М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2004. С. 341–348.
7. Высоцкий Г.Я. Системная и очаговая склеродермия. Л.: Медицина. 1971. С. 236.
8. Уварова Н.Н. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 1989.
9. Sakkas L.I., Platsoucas C.D. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cells diseases? *Arthritis Rheum*. 1992; 50: 1721–1133.
10. Abraham D.J., Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanism to disease models. *Trends immunol*. 2005; 26: 587–595.
11. Prescott R.J. et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J. Pathol*. 1992; 166: 255–263.
12. Skaas L.I. et al. Increased levels of alternatively spliced interleukin 4 (IL4) transcripts in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. 1999; 6: 660–664.
13. Mavali C. et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am. J. Pathol*. 1997; 151: 1751–1758.
14. Chizzolini C. et al. Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production in dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2593–2604.

15. Sato S. et al. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. 2004; 1918–1927.
16. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs. *Inflamm. Res*. 1996; 45: 91–95.
17. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children. *Clin. Rheumatol*. 1998; 17: 505–510.
18. 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.
19. 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.
20. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J. Immunol*. 2001; 167: 1072–1080.
21. 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.
22. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs. *Inflamm. Res*. 1996; 45: 91–95.
23. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children. *Clin. Rheumatol*. 1998; 17: 505–510.
24. 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.
25. McGonagle D. et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated lung disease with rituximab. *Rheumatology*. 2008; 47 (4): 552–553.
26. Adams A.B. et al. Cyclophosphamide and rituximab combination therapy for the treatment of Juvenile-onset scleroderma: 6 Patient Case Series. *Proceeding of ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. Washington. USA*. 2006.
27. Lafyatis R., Kissin E., York M. et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (2): 578–583.
28. Smith V.P., Van Praet J.T., Vandooren B.R. et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann. Rheum. Dis*. 2008.