

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

Контактная информация:

Слепцова Татьяна Владимировна, аспирант ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: tatyana108@mail.ru

Статья поступила: 24.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

В статье представлен случай тяжелого течения узелкового полиартериита. Заболевание характеризовалось высокой активностью, агрессивным течением, рефрактерностью к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом в сочетании с сеансами плазмафереза, а также препаратами, улучшающими кровообращение. Описано успешное применение химерных анти-CD20 моноклональных антител — препарата ритуксимаб. Уже через 4 нед терапии уменьшились проявления тромбангиитического синдрома, симптомы интоксикации. К 16 нед полностью купировались проявления болезни. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба: у пациента с тяжелым течением узелкового полиартериита клинико-лабораторная ремиссия болезни сохраняется в течение 52 нед.

Ключевые слова: дети, узелковый полиартериит, ритуксимаб.

193

Узелковый полиартериит — острое, подострое или хроническое заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного васкулита и последующей периферической и висцеральной ишемии.

Распространенность узелкового полиартериита у детей неизвестна. В настоящее время классический узелковый полиартериит встречается крайне редко, чаще — ювенильный полиартериит с выраженным гиперергическим компонентом, возможным формированием очагов некрозов кожи и слизистых оболочек, а также гангрены дистальных отделов конечностей. Заболевание встречается во всех периодах детства, но ювенильный поли-

артериит чаще развивается у детей в возрасте до 7 лет и у девочек [1, 2].

Как самостоятельное заболевание, узелковый полиартериит впервые был выделен в 1866 г. терапевтом А. Куссмаулем и патологоанатомом Р. Майером, которые описали основные симптомы и морфологические признаки болезни на основании двух патологоанатомических наблюдений. В России узелковый полиартериит у взрослых был описан С.С. Абрамовым (1899), у ребенка — в 1924 г. М.И. Черепниной [3]. До 1940–1950-х гг. узелковый полиартериит относили к диффузным болезням соединительной ткани, однако в 1965 г. это заболевание было выделено в Международной статистической классификации ВОЗ

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

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Experience of treatment with rituximab in patient with juvenile polyarteritis

The article presents a case report of severe course of nodular polyarteritis. The disease was highly active, aggressive, and refractory to treatment with corticosteroids and cyclophosphamide combined with plasmapheresis and drugs for microcirculation improvement. The treatment with chimerical anti-CD20 monoclonal antibodies — rituximab — was successful. Symptoms of intoxication and tromboangiatic syndrome decreased in 4 weeks. Disease was stopped up to 16th week. The case report demonstrates high efficacy of rituximab: patient with severe nodular polyarteritis remains clinical and laboratory remission during 52 weeks.

Key words: children, nodular polyarteritis, rituximab.

в самостоятельную группу — «Узелковый полиартериит и близкие состояния», в МКБ-10 — «Узелковый полиартериит и родственные состояния» (M30) [3].

Самый большой опыт наблюдения за детьми, страдающими узелковым полиартериитом в России, был накоплен Л.А. Исаевой и Г.А. Лыскиной. В 1984 г. эти авторы впервые опубликовали монографию, посвященную этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и прогнозу этого заболевания [3].

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играют иммунокомплексные процессы с активацией комплемента и накоплением лейкоцитов в зоне фиксации иммунных комплексов. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенке мелких и средних артерий. Следствием этого выступают деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудистого русла, замедление кровотока, реологические и гемокоагуляционные нарушения, тромбоз просвета сосудов, тканевая ишемия.

Течение заболевания у детей имеет ряд особенностей. Выделяют два варианта болезни: ювенильный полиартрит (с преимущественным поражением периферических сосудов) и классический узелковый полиартериит (с преимущественным поражением сосудов внутренних органов). Для ювенильного полиартериита характерно развитие тромбангиитического синдрома, который проявляется появлением очагов некроза кожи и слизистых оболочек.

Для лечения тяжелых форм системных васкулитов применяют комбинированную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом, в некоторых случаях в сочетании с сеансами плазмафереза [4–6]. Однако лечение иммунодепрессантами может быть токсичным и повышать риск развития инфекционных заболеваний 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 заболеваний [7, 8]. В связи с вышеизложенным, актуальным становится поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого ювенильного полиартериита.

В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях. Центральную роль в патогенезе аутоиммунных болезней играют В лимфоциты. Помимо синтеза аутоантител В клетки участвуют в презентации антигенов, активации Т лимфоцитов, а также вырабатывают провоспалительные цитокины [9–12, 15]. Таким образом, деплеция В клеток может остановить развитие аутоиммунного процесса. Препарат ритуксимаб представляет собой химерное анти-CD20 моноклональное антитело, содержащее человеческий IgG1k компонент и вариабельный мышиный регион. Антиген CD20 экспрессируется на поверхности пренаивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти, но никогда — на плазматических и стволовых клетках [13, 14]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптозом.

Исследования эффективности ритуксимаба при васкулитах проводились в основном у взрослых. По данным 6 исследований, лечение ритуксимабом индуцировало ремиссию у 50 из 54 больных системными васкулитами [16–22]. В педиатрической ревматологии опубликованы только небольшие ретроспективные исследования и описаны отдельные случаи применения ритуксимаба для лечения системных васкулитов у детей [23–26]. Особого внимания заслуживает многоцентровое ретроспективное европейское исследование по оценке безопасности

и эффективности биологических агентов при системных васкулитах у 25 детей [27]. Десять пациентов лечили ритуксимабом: из них 4 — с васкулитом Вегенера, 1 — с узелковым полиартериитом и 5 — с неклассифицированным васкулитом. У всех пациентов ($n = 10$), лечившихся ритуксимабом, через 23 мес терапии зарегистрировано снижение оценки активности по шкале BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) с 9 (3; 32) до 4 (3; 12) баллов ($p = 0,028$). Необходимо отметить, что на фоне лечения ритуксимабом удалось добиться снижения суточной дозы кортикостероидов (медиана) с 1 (0,3; 2,0) до 0,4 (0,18; 1) мг/кг массы тела в сутки ($p = 0,008$). За период наблюдения серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Немаловажный интерес представляет другое многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у 64 детей с различными аутоиммунными заболеваниями [24]. Из них 15 детей было с системными васкулитами; большинство пациентов лечились ритуксимабом в дозе 375 мг/м² поверхности тела. Полная ремиссия заболевания зарегистрирована у 14% детей с васкулитами, частичная — у 71%, прогрессирование болезни — у 7% больных. У всех пациентов на фоне лечения ритуксимабом была выявлена деплеция В лимфоцитов. За время наблюдения статистически значимого увеличения частоты инфекционных заболеваний не зарегистрировано.

В приведенном ниже клиническом наблюдении мы хотим представить собственный опыт применения ритуксимаба у мальчика с ювенильным полиартериитом, резистентным к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Больной В., 15 лет, поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в июне 2009 г. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 1-й беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3700 г, рост — 54 см. В периоде новорожденности перенес перинатальную энцефалопатию, синдром повышенной нервной-рефлекторной возбудимости. В дальнейшем физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции (ОРИ), на втором году жизни — перелом левой плечевой кости, крапивница, ветряная оспа.

Мальчик заболел в январе 2006 г., в возрасте 12 лет, когда через месяц после перенесенной ОРИ появились боль и увеличение в объеме левого коленного сустава, ограничение движений из-за болевого синдрома. В течение последующих двух недель отмечались синюшность и отек в области правого коленного сустава, голени, ягодиц, на лице; резкая боль в области голеностопных суставов. Мальчик госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови — умеренный лейкоцитоз (до $11 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ (до 60 мм/ч). При рентгенографии коленных суставов, грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Мальчику поставлен диагноз: Ревматоидный артрит, суставная форма, полиартрит, высокой степени активности, узловатая эритема. Лечился антибактериальными, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), компрессами с диметилсульфоксидом (Димексид) на коленные суставы. Ремиссия заболевания зафиксирована в апреле 2006 г. В течение последующих 2 лет самочувствие ребенка было хорошим, обострения заболевания не отмечено.

Ухудшение состояния началось с сентября 2008 г., когда после перенесенной ангины мальчика стали беспокоить

боли в бедрах, при движении и пальпации левого колена, отеки. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние расценивалось как средней степени тяжести. На 3-и сут пребывания в стационаре температура тела повысилась до 38°C. Левый коленный сустав резко увеличился в объеме. В клиническом анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$, 91% нейтрофилов, ускорение СОЭ (до 50 мм/ч). В иммунологическом анализе — резко повышенные сывороточные уровни С-реактивного белка — СРБ (++++), фибриногена — 6000 мг/л. На 5-й день госпитализации появились синюшные элементы в области спины, нижних и верхних конечностей, которые сопровождались зудом. Назначены вазодилаторы, дезагреганты, короткий курс (4 дня) преднизолона в дозе 90 мг внутривенно капельно, однако самочувствие ребенка ухудшалось за счет отека и боли в области левой стопы, левого локтевого сустава, обоих голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, правой кисти. Отмечалась выраженная болезненность при пальпации мышц бедер. Обнаружены признаки васкулита сосудов кожи на ограниченном участке (тыл левой стопы, внутренняя поверхность правого голеностопного сустава, левый локтевой сустав) с признаками преднекротических изменений мягких тканей. В этот же день беспокоила боль в животе с тошнотой, однократной рвотой. Проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 750 мг в сутки в течение 3 последовательных дней, назначен метотрексат внутримышечно в дозе 13–20 мг/м² на введение. На фоне проводимого лечения самочувствие улучшилось, нормализовалась температура тела, купировались явления тромбангиита. Однако через 2 дня после окончания курса пульс-терапии у мальчика возобновились подъемы температуры до фебрильных цифр, появилась выраженная болезненность при пальпации икроножных мышц, отечность подошвенных поверхностей обеих стоп, боль при пальпации и опоре на стопы, посинение и онемение пальцев стоп. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с постепенным снижением дозы и переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 30 мг, продолжен прием метотрексата. На фоне лечения постепенно купировались все проявления заболевания, в анализах крови уменьшился лейкоцитоз до $12,6 \times 10^9/\text{л}$, нормализовалась сывороточная концентрация СРБ и СОЭ.

С сентября по ноябрь 2008 г. постепенно отменен преднизолон для перорального приема. Самочувствие больного не страдало, признаков васкулита не отмечалось. С декабря 2008 г. по июнь 2009 г. у мальчика сохранялась ремиссия заболевания на фоне терапии метотрексатом в дозе 20 мг/нед.

Очередное обострение заболевания началось в июне 2009 г., когда после перенесенной ОРВИ отмечены подъем температуры тела до фебрильных цифр, отек и гиперемия кожи в области правого голеностопного сустава, боль при движении нижних конечностей, появление очага некроза в области левой ушной раковины. При осмотре в стационаре по месту жительства состояние расценено как тяжелое. Мальчик при осмотре был вялый, апатичный, аппетит отсутствовал. Обращало на себя внимание выраженное потоотделение, бледность кожных покровов; дистальные отделы конечностей были холодными на ощупь; акроцианоз; беспокоило чувство онемения в кончиках пальцев правой кисти; на разгибательной поверхности правой голени и бедра просматривались 8 синюшных элементов от 0,5×0,2 до 1×2 см, болезненные при пальпации; в области спины слева, в правой поясничной области, на передней поверхности грудной

клетки — образования эластической консистенции, размером 6×4 и 3×2 см, резко болезненные при пальпации; 1 некротический элемент в области левой ушной раковины. Отмечался выраженный отек правой стопы и голеностопного сустава, гиперемия кожи над ним, был выражен болевой синдром при пальпации и движении. Ребенку назначена антибактериальная терапия, НПВП, вазодилаторы, дезагреганты. В дальнейшем состояние прогрессивно ухудшалось: появились боли, отек и синюшность в области локтевых и лучезапястных суставов, болезненные элементы мелкой узловой сыпи в области кончика языка, слизистой полости рта, посинение и боль в пальцах рук. В области старых элементов сыпи — кровоизлияния. Ребенок не ходил, не мог себя обслуживать в связи с выраженным болевым синдромом.

В связи с тяжестью состояния и некупируемой активностью болезни для уточнения диагноза и лечения мальчик был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое. Мальчик был вялый, не сидел, не ходил. Температура тела — 38,5°C, вес — 52 кг, рост — 170 см. Кожные покровы бледные, выраженная мраморность; выявлялись болезненные элементы мелкой узловой сыпи в области кончика языка, слизистой полости рта; синюшные, резко болезненные элементы в области нижних и верхних конечностей, на спине, груди. Правый голеностопный сустав был отечен, кожа над ним и левым локтевым суставом синюшная. Отмечалась синюшность кожи с черным оттенком, распространявшаяся на дистальные фаланги больших пальцев рук и ног, 4-й палец правой стопы. Ладони и стопы холодные. Выраженная лимфаденопатия. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧД — 32 в мин. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны сердца достаточной звучности, ритмичные. ЧСС — 92 в мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень из-под края реберной дуги не выступала, селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание — свободное.

В клиническом анализе крови: уровень Hb — 92 г/л, число лейкоцитов — $25,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $580 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 65 мм/ч (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены. В иммунологическом анализе крови: антитела к кардиолипину IgG — 1,4 ЕД/мл (в норме — < 10 ЕД/мл), IgM — 2,3 ЕД/мл (в норме — < 7 ЕД/мл); антитела к двуспиральной ДНК не выявлены; антиядерные и антицитоплазматические антитела не выявлены. Сывороточная концентрация IgG — 17,85 г/л, IgM — 0,8 г/л, IgA — 1,8 г/л (норма — 0,47–2,49 г/л), СРБ — 141,1 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 980 мВ (норма — 109–352 мВ); ревматоидный фактор — отрицательный. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 83%, международное нормализованное отношение — 1,1; фибриноген — 6,56 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 33,8 с (норма — 28–40 с), тромбиновое время — 18 с (норма — 14–21 с), растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, D-димер — 0,49 (норма — < 0,5 мкг/мл). Клинический анализ мочи — без патологии. УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ — без патологии.

Учитывая данные анамнеза (острое начало, лихорадка, боли в мышцах и крупных суставах, абдоминальный синдром), клинической картины (боль в мышцах, крупных суставах, гиперестезия, ливедо, локальные отеки, тромбангиитический синдром) и лабораторно-инструментального обследования, поставлен диагноз: Узелковый полиартериит, острое течение, перифериче-

Таблица. Динамика показателей активности болезни у больного на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	Норма	Июнь 2009 г., при поступлении	Январь 2010 г., до терапии ритуксимабом	Через 4 нед после 1 инфузии ритуксимаба	Через 24 нед после 1 инфузии ритуксимаба
СОЭ, мм/ч	5–15	65	50	14	5
Гемоглобин, г/л	115–140	92	100	114	133
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,9–5,3	3,75	3,81	4,0	5,79
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,8–9,8	25,4	30,1	12,1	7,93
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	150–450	580	531	467	250
СРБ, мг/л	< 5	141,1	156,1	1,8	1,0
IgG, г/л	7,1–17,1	17,9	17,9	10,1	8,6
IgM, г/л	0,15–1,88	0,8	0,8	0,7	0,42
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	6,56	5,89	3,84	3,7

ская форма. Тромбангиитический синдром — преднекротические изменения в области обоих бедер, левого плеча, правого голеностопного сустава, больших пальцев рук и ног, 4-го пальца правой стопы, подошвенной поверхности левой стопы. Ливедо.

Учитывая тяжесть состояния, тромбангиитический синдром, развитие преднекротических изменений мягких тканей, мальчику проводилась инфузионная терапия, включавшая пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг с постепенной отменой в течение 5 последовательных дней, инфузии алпростатида, актовегина, пентоксифиллина, никотиновой кислоты, глюкозо-прокаиновой смеси; инъекции препаратов низкомолекулярного гепарина. Помимо инфузионной терапии мальчик получал преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки (50 мг), дипиридамол, препараты кальция, гепатопротекторы. В качестве базисной терапии назначен азатиоприн 1,5 мг/кг в сутки (75 мг/сут).

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: купировались лихорадка, проявления тромбангиитического синдрома, болевой синдром, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Мальчик стал активен, начал ходить, появился аппетит. В конце июля 2009 г. ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога по месту жительства. Доза преднизолона постепенно снижена до 20 мг в сутки. На фоне снижения дозы глюкокортикоидов у мальчика появились боли в области голеностопных суставов, преднекротические изменения на бедрах, плечах, пальцах рук и ног.

В связи с обострением заболевания в январе 2010 г. ребенок был повторно госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Отмечались преднекротические изменения кожи в области локтевых и голеностопных суставов, бедер, плеч, концевых фаланг пальцев рук и ног (рис. 1–3); микролимфаденопатия. Функциональные нарушения со стороны легких не определялись. При аускультации тоны сердца были достаточной звучности, ритмичные. ЧД — 26 в мин. ЧСС — 88 в мин, АД — 110/55 мм рт. ст. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное.

При обследовании в клиническом анализе крови: уровень Hb — 100 г/л, число лейкоцитов — $30,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 531×10^9 /л, СОЭ — 50 мм/ч (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены.

В иммунологическом анализе крови: антитела к кардиолипину и двуспиральной ДНК не выявлены; антиядерные и антицитоплазматические антитела не выявлены. Сывороточная концентрация IgG — 17,9 г/л, IgM — 0,9 г/л, IgA — 1,8 г/л, СРБ — 156,1 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 810 мВ, ревматоидный фактор — отрицательный. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 93%, международное нормализованное отношение — 1,0, фибриноген — 5,89 г/л, АЧТВ — 30,4 с, тромбиновое время — 17 с, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, D-димер — 0,22. Клинический анализ мочи — без патологии. УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ — без патологии.

Учитывая тяжесть состояния, тромбангиитический синдром, развитие преднекротических изменений в области голеностопных суставов, пальцев рук и ног, а также недостаточную эффективность проводимой сосудистой и иммуносупрессивной терапии, проведено 3 сеанса плазмафереза, синхронизированных с пульс-терапией метилпреднизолоном (через день по 1000/500 мг метилпреднизолона с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой). С целью купирования активности болезни мальчику начата терапия циклофосфамидом из расчета 15 мг/кг массы тела на введение. На фоне проводимого лечения состояние мальчика улучшилось, уменьшился болевой синдром, явления тромбангиита. Однако через 2 нед после сеансов плазмафереза и инфузии циклофосфамида на фоне острой герпетической инфекции у ребенка усилились явления тромбангиита, увеличились преднекротические изменения на подошвенной стороне левой стопы, 4-м пальце правой стопы.

Учитывая неэффективность терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом в сочетании с сеансами плазмафереза, азатиоприном, а также высокую эффективность ритуксимаба у взрослых и детей, больных васкулитами, 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 в неделю по схеме 0–1–2–3 нед после окончания противовирусной терапии. Препарат предварительно разводили 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 ее увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч). Назначение препарата было одобрено локальным этическим коми-

Рис. 1. Яркое древовидное ливедо, отек и преднекрозы кожи области стоп у пациента, развившиеся при обострении заболевания

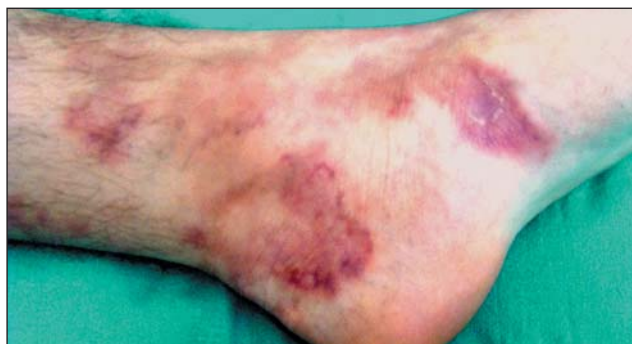


Рис. 2. Отек и преднекрозы кожи локтевых областей у пациента, развившиеся при обострении заболевания



Рис. 3. Отек, цианоз и гипотермия концевых фаланг пальцев у пациента, развившиеся при обострении заболевания



тетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители мальчика и ребенок подписали информированное согласие на применение препарата.

Во время первой инфузии препарата на коже рук и ног пациента отмечалось появление пятнистой зудящей сыпи. Реакция купирована после внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг массы тела, после возобновления инфузии реакции не наблюдались. Перед последующими инфузиями ритуксимаба проводилось внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 350 мг. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не было. Кроме того, больному проводились инфузии алпростадилла, актовегина, пентоксифиллина, никотиновой кислоты, глюкозо-прокаиновой смеси, инъекции препаратов низкомолекулярного гепарина.

Рис. 4. На фоне терапии ритуксимабом яркое древовидное ливедо, отек и преднекротизация кожи области правой стопы пациента исчезли



Рис. 5. На фоне терапии ритуксимабом преднекротизация локтевых областей исчезли



Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й неделе после первого введения мальчик стал более активным, купировались симптомы интоксикации и болевой синдром, значительно уменьшились явления васкулита (рис. 4–6). Снизились лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). Биохимические показатели крови — не изменены. На момент выписки из отделения состояние мальчика расценено как удовлетворительное, постепенно купировались все проявления заболевания. Дома состояние ребенка также оставалось стабильным, обострений заболевания не было. Мальчик продолжал лечиться азатиоприном в дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки и преднизолоном.

Рис. 6. На фоне терапии ритуксимабом отек и цианоз концевых фаланг пальцев кистей купированы



Доза преднизолона постепенно снижена до 12,5 мг (0,25 мг/кг в сутки).

Через 24 нед мальчик снова поступил в клинику с целью проведения контрольного обследования и повторного курса терапии ритуксимабом. За время пребывания дома ребенок однократно перенес ОРВИ, обострения заболевания не было. За 24 нед наблюдения мальчик прибавил в массе на 2 кг и вырос на 6 см.

При поступлении состояние было расценено как удовлетворительное. Мальчик был активен, чувствовал себя хорошо. При обследовании патологии со стороны кожи, сосудов и внутренних органов не выявлено. Лабораторные показатели активности болезни были в пределах нормальных значений (см. табл.). Для поддержания ремиссии заболевания пациенту проведен второй курс лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение по схеме 0–2 нед. Перед введением препарата инфузия глюкокортикоидов не проводилась. Реакций на введение не отмечалось. Состояние при выписке оценивалось как удовлетворительное. За время последующего наблюдения (52 нед) у мальчика сохранялась ремиссия заболевания, нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось.

На фоне лечения ритуксимабом отмечалась депляция В-клеток. До начала терапии доля CD19+ В-лимфоцитов в крови составляла 8% общего числа лимфоцитов, CD20+ — 18% (норма — 6–23%, по данным клиничко-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных попу-

ПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

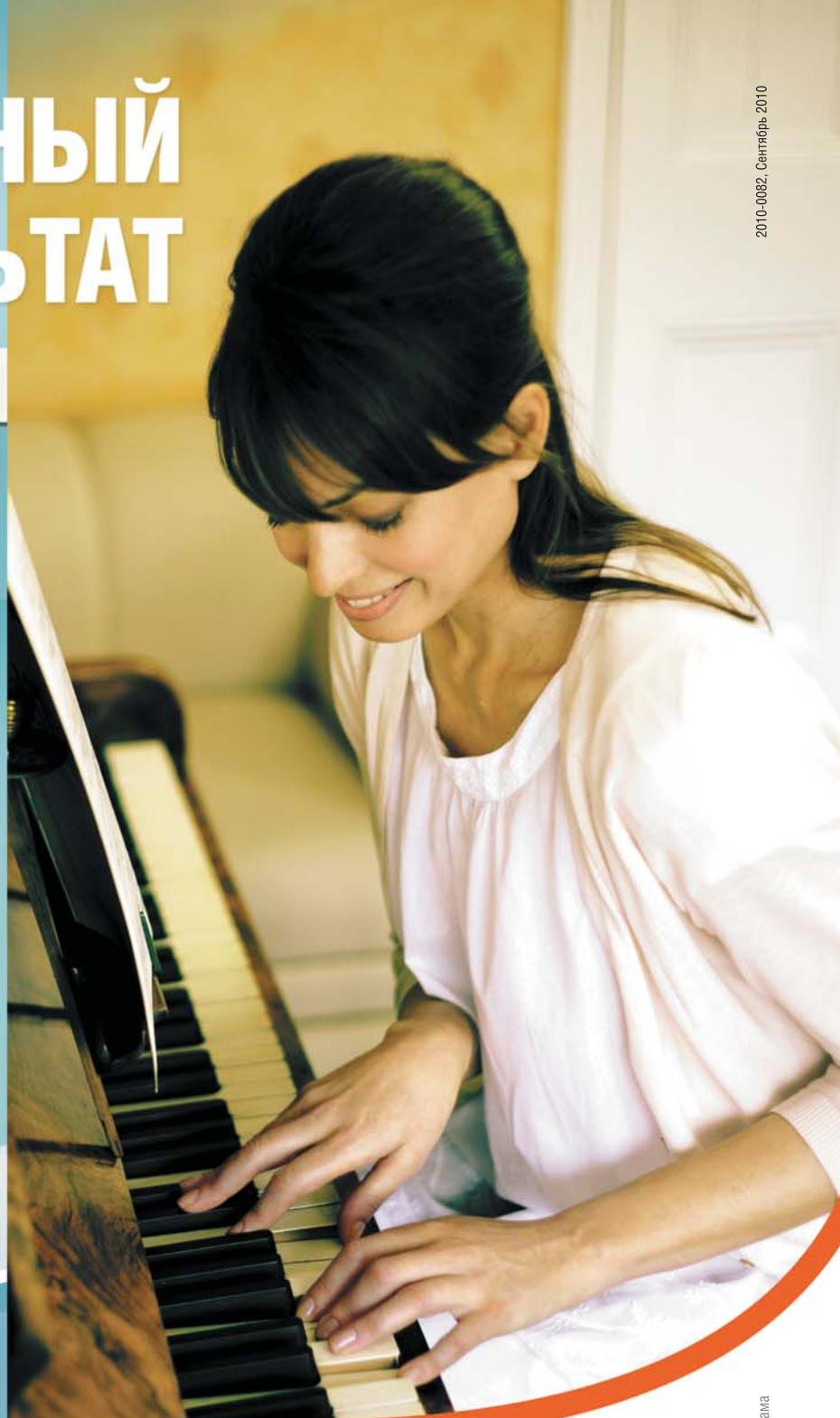
80% пациентов с РА
серопозитивны
по РФ и/или АЦЦП*

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



ляций 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 4 и 6%, соответственно.

Заключение

Анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое рецидивирующее течение ювенильного полиартрита, характеризующееся тромбангиитическим синдромом, резистентностью к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом. В свою очередь, решение начать терапию генно-инженерными химерными моноклональными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом купировало тромбангиитический синдром, обеспечило снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, способствовало преодолению гормонозависимости и гормонорезистентности. Одним из самых значитель-

ных эффектов ритуксимаба стала возможность снижения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. У мальчика исчезли все признаки экзогенного гиперкортицизма, которые развились на фоне внутривенного и перорального приема глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Минимальные нежелательные явления на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии проведены без осложнений. Анализ данного клинического случая свидетельствует о высокой эффективности, достаточной безопасности химерных анти-CD20 моноклональных антител — ритуксимаба при лечении узелкового полиартериита. Препарат индуцировал развитие ремиссии у тяжелого больного узелковым полиартериитом, резистентного к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Таким образом, ритуксимаб может быть препаратом выбора у детей с узелковым полиартериитом в случае неэффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит. Детская ревматология / под общей ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 228–243.
2. Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит. Кардиология и ревматология детского возраста / под общей ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. — М., 2004. — С. 228–243.
3. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый полиартериит у детей. — М.: Медицина, 1984. — С. 5–11, 48–165.
4. Dillon M.J. Vasculitis treatment — new therapeutic approaches // Eur. J. Pediatr. — 2006; 165: 351–357.
5. Langford C.A. Small-vessel vasculitis: therapeutic management // Curr. Rheumatol. Rep. — 2007; 9: 328–335.
6. Wright E., Dillon M.J., Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange // Eur. J. Pediatr. — 2007; 166: 145–151.
7. Brogan P.A., Dillon M.J. The use of immunosuppressive and cytotoxic drugs in non-malignant disease // Arch. Dis. Child. — 2000; 83: 259–264.
8. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2005; 19: 293–305.
9. 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.
10. 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.
11. Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // J. Immunol. — 2001; 167: 1072–1080.
12. 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.
13. Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // Inflamm. Res. — 1996; 45: 91–95.
14. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // Clin. Rheumatol. — 1998; 17: 505–510.
15. 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.
16. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // J. Intern. Med. — 2005; 257: 540–548.
17. Aries P.M., Hellmich B., Voswinkel J. et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // Ann. Rheum. Dis. — 2006; 6: 853–858.
18. Smith K.G., Jones R.B., Burns S.M. et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment // Arthritis Rheum. — 2006; 54: 2970–2982.
19. Stasi R., Stipa E., Del P.G. et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab // Rheumatology (Oxford). — 2006; 45: 1432–1436.
20. Keogh K.A., Ytterberg S.R., Fervenza F.C. et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006; 173: 180–187.
21. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H. et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 262–268.
22. Omdal R., Wildhagen K., Hansen T. et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response // Scand. J. Rheumatol. — 2005; 34: 229–232.
23. Jansson A.F., Sengler C., Kummerle-Deschner J. B-cell depletion for autoimmune diseases in pediatric patients: a retrospective study // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (3): 300.
24. El-hallak M., Binstadt B.A., Leichtner A.M. et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases // J. Pediatr. — 2007; 150 (4): 376–382.
25. Binstadt B., Caldas A., Stuart E. Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients // J. Pediatr. — 2003; 143: 598–604.
26. Polido-Pereira J., Ferreira D., Rodrigues A. et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2009; 1173: 712–720.
27. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // J. Intern. Med. — 2005; 257: 540–548.