

Е.И. Алексеева, Е.Л. Семикина, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Е.Ю. Гудкова, С.С. Акулова, Е.А. Копыльцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ритуксимаба у больной с системным вариантом юношеского артрита

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН СЛУЧАЙ РАННЕГО ДЕБЮТА И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, РЕФРАКТЕРНОГО К ТЕРАПИИ КЛАССИЧЕСКИМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ И БЛОКАТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α . ОПИСАНО УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА — РИТУКСИМАБА. УЖЕ К 6-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ УДАЛОСЬ КУПИРОВАТЬ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ, К 16-Й НЕДЕЛЕ — ОСТРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СУСТАВАХ, ПОЛНОСТЬЮ ВОССТАНОВИЛСЯ ОБЪЕМ ДВИЖЕНИЙ В НИХ. ПРИВЕДЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕМОНИСТРИРУЕТ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА: У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА СОХРАНИЕТСЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ РЕМИССИЯ БОЛЕЗНИ В ТЕЧЕНИЕ 32 НЕД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, РИТУКСИМАБ.

79

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 23.01.2008 г.,
принята к печати 02.06.2008 г.

Одна из наиболее частых ревматических болезней у детей — ювенильный ревматоидный артрит. Основным клиническим проявлением этого заболевания служит синовит. Однако у 10–20% больных поражение суставов сопровождается тяжелыми, нередко опасными для жизни экстраартикулярными проявлениями: мио-перикардитом, полисерозитом, пневмонитом, фебрильной температурой, сыпью, васкулитом и т.д. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного ревматоидного артрита глюкокортикоидами, метотрексатом, иммунодепрессантами не всегда эффективно. Более того, длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий — в частности, к низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности.

В связи с изложенным выше актуальными представляются поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения самого тяжелого, системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больная П., 3 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с ноября 2006 г. Данные об анамнезе

**E.I. Alekseeva, E.L. Semikina, T.M. Bzarova,
S.I. Valieva, R.V. Denisova, A.O. Lisitsin, E.Y. Gudkova,
S.S. Akulova, E.A. Kopyl'tsova**

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

Experience of clinical use of rituximab in patient with systemic juvenile arthritis (a case report)

THE CASE OF EARLY ONSET AND SEVERE COURSE OF SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS REFRACTORY TO CLASSIC IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS AND BLOCKERS OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α) IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. SUCCESSFUL CLINICAL USE OF BIOLOGICAL AGENT RITUXIMAB WAS DESCRIBED. EXTRAARTICULAR SYMPTOMS OF DISEASE WERE STOPPED BY 6 WEEK OF TREATMENT, AND ACUTE INFLAMMATORY ALTERATION OF ARTICULATIONS WAS REDUCED BY 16 WEEK, THE RANGE OF MOTIONS WAS COMPLETELY RESTORED. THIS CASE REPORT DEMONSTRATES HIGH ACTIVITY OF RITUXIMAB. A CLINICAL AND LABORATORY REMISSION OF DISEASE IN PATIENT WITH SEVERE COURSE OF SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS CONTINUES FOR A 32 WEEKS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, RITUXIMAB.

скудные, так как девочка была удочерена в возрасте 2 мес. Масса тела при рождении составила 4050 г, длина тела — 51 см. Из родильного дома девочка была переведена на 2-й этап выхаживания с диагнозом: неонатальная желтуха, перинатальная энцефалопатия. С рождения находилась на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Вакцинация не проводилась в связи с отказом матери. Перенесенные заболевания — дважды острая респираторная инфекция на первом году жизни. Наследственный анамнез неизвестен.

Заболела в декабре 2005 г., в возрасте 11 мес, когда мать впервые заметила, что девочка утром не смогла самостоятельно встать на ноги, затем перестала ходить и ползать, появились припухлость и гипертермия в области коленных и голеностопных суставов. В феврале 2006 г. родители впервые обратились к кардиоревматологу. После обследования с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит» больная госпитализирована в детскую областную больницу по месту жительства. Лечение (нестероидные противовоспалительные препараты, пункции коленных и голеностопных суставов с введением глюкокортикоидов) эффекта не дало. Суставной синдром прогрессировал, по данным клинического анализа крови СОЭ увеличилась до 47 мм/ч. В связи с этим с апреля 2006 г. больной начали проводить пульс-терапию метилпреднизолоном; был назначен метотрексат в дозе 12 мг/м² поверхности тела в неделю. Несмотря на проводимую терапию суставной синдром рецидивировал, в июле 2006 г. больной повторно провели пульс-терапию метилпреднизолоном и повысили дозу метотрексата до 15 мг/м² в неделю. В течение 8 мес ребенку неоднократно делали пункции суставов с введением глюкокортикоидов.

В ноябре 2007 г. больная впервые поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При поступлении состояние расценено как тяжелое, отмечались фебрильная температура, гепатомегалия, лимфаденопатия. Суставной синдром носил генерализованный характер, были выявлены выраженные экссудативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей, их болезненность и недостаточность функций. Походка нарушена, девочка не могла сесть на корточки, ходить на пятках и носках. В клиническом анализе крови: СОЭ — 55 мм/ч. Повышение в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 2,94 мг% (норма — до 0,8 мг%), иммуноглобулина (Ig G) — до 1330 мг% (норма — 109–352 мг%), циркулирующих иммунных комплексов — до 1231 мВ (норма — до 352 мВ). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов лабораторных методов исследования установлен диагноз «юношеский артрит с системным началом» (М 08.2) (лихорадка, лимфаденопатия, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром). Констатированы также выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма. На фоне парентерального введения глюкокортикоидов у девочки развились гипертрихоз, отложение жировой ткани на лице и животе. Она перестала расти; при поступлении в клинику рост составил 85 см (отставание от должного значения — 4 см). С учетом раннего начала заболевания, признаков агрессивного течения ревматоидного артрита (полиартикулярный суставной синдром, поражение мелких суставов кистей, пролифе-

ративные изменения с развитием контрактуры в локтевых суставах, высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность лечения метотрексатом) начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухоли α (ФНО α) — инфликсимабом, в дозе 100 мг на введение (8,7 мг на 1 кг массы тела) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в неделю. Инфликсимаб вводили по схеме: 0, 2-я, 6-я неделя и далее каждые 8 нед. Уже после 1-й инфузии препарата отмечена положительная динамика: у девочки исчезла лихорадка, уменьшились экссудативные изменения и болевой синдром в пораженных суставах, увеличился объем движений в них. На носках и пятках ходила свободно. Однако сохранялась тугоподвижность в локтевых суставах (не могла достать пальцами плечи) и коленных (не могла сесть на пятки). К 5-му введению препарата вновь возросла экссудация в коленных и голеностопных суставах, появились боль, утренняя скованность длительностью более 3 ч, фебрильная температура тела. У ребенка прогрессировал суставной синдром, появились тугоподвижность и экссудативные изменения в межфаланговых суставах обеих кистей, нарастала инвалидизация (рис. 1а–5а), повысились лабораторные показатели активности болезни: концентрация СРБ в сыворотке крови — 13,4 мг% (норма — до 0,8 мг%), содержание IgG — 1820 мг% (норма — 109–352 мг%), циркулирующих иммунных комплексов — 1548 мВ (норма — до 352 мВ). Отмечено прогрессирование анемии (содержание Hb понизилось до 83 г/л, СОЭ повысилась до 56 мм/ч, число тромбоцитов — до 889,0×10⁹/л). При обследовании выявлены вялотекущий передний увеит и начальная вторичная катаракта левого глаза, поэтому назначен второй иммунодепрессант — циклоспорин в дозе 4 мг/кг. В мае 2007 г. в связи с отсутствием эффекта терапия блокаторами ФНО α была прекращена.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокаторы ФНО α. В данном случае были все показания для перорального назначения глю-

Рис. 1.

А — общий вид больной до лечения ритуксимабом.

Экссудативные изменения в коленных, голеностопных суставах, вальгусная деформация голеней;

Б — общий вид больной через 24 недели после курса лечения ритуксимабом. Отсутствие экссудативных изменений в суставах, вальгусная деформация голеней не определяется



Рис. 2.

А — функциональная способность коленных суставов до терапии ритуксимабом;

Б — функциональная способность коленных суставов через 24 недели после начала лечения ритуксимабом



кортикостероидов. Но кратковременный эффект от глюкокортикостероидов для внутривенного и внутрисуставного введения у больной свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, видимо будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ювениль-

ного ревматоидного артрита [1]. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данной пациентки был высокий риск развития низкорослости (учитывая такие неблагоприятные факторы, как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант заболевания, генерализованное поражение суставов, высокая активность и непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикостероидов).

Поэтому решено воздержаться от назначения преднизолона *per os* и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Выбор данного препарата был неслучайным.

Необходимо отметить следующее. Ранее считалось, что ключевым моментом в патогенезе заболевания является активация Т лимфоцитов и, как следствие, гиперпродукция провоспалительных цитокинов — ФНО α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и др. В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ювенильного 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, которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов а также способствуют хемотаксису в очаг

Рис. 3.

А — экссудативные изменения в коленных суставах до лечения ритуксимабом;

Б — после курса лечения ритуксимабом экссудативные изменения в коленных суставах исчезли

**Рис. 4.**

А — припухлость суставов кистей до лечения ритуксимабом;

Б — после курса лечения ритуксимабом припухлость суставов кистей исчезла

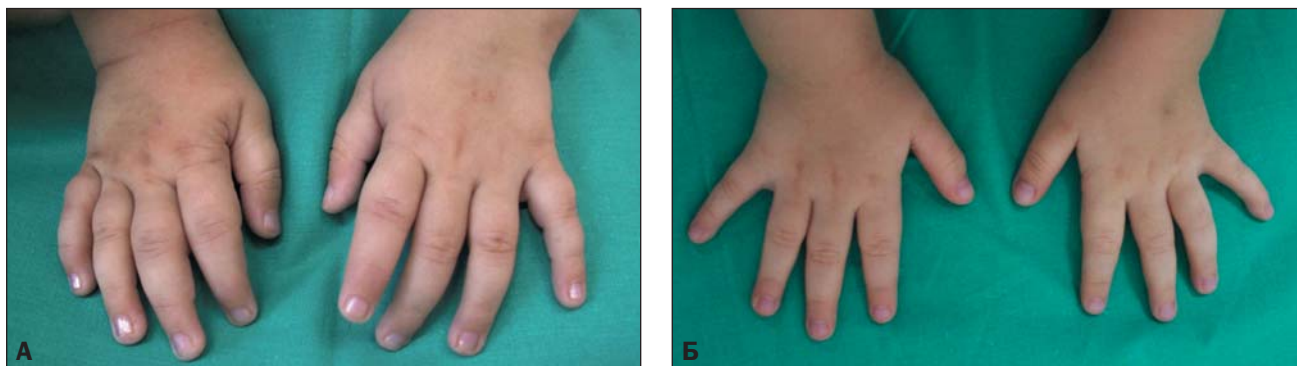
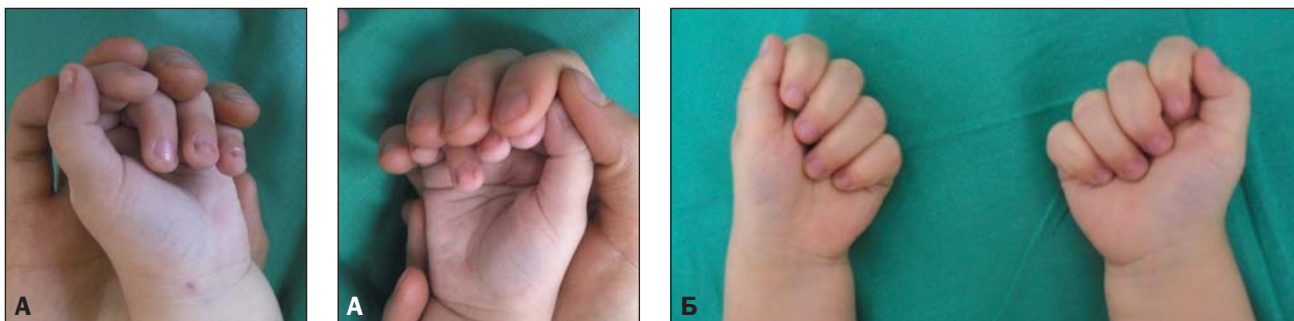


Рис. 5.

А — функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти до лечения ритуксимабом;

Б — функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти через 24 недели после начала лечения ритуксимабом



воспаления различных групп активированных клеток (макрофаги, Т лимфоциты, лейкоциты); активированные В клетки экспрессируют ко-стимулирующие молекулы (B7 и CD40), обеспечивающие избыточную активацию Т клеток. В клетки, синтезирующие ревматоидный фактор, взаимодействуют с иммунными комплексами и презентруют широкий спектр аутоантигенов, поддерживая высокую интенсивность аутоиммунного процесса [2–14].

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. Он включает в себя человеческий IgG χ 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 и плазматических клетках, что обеспечивает сохранение В-клеточного иммунного ответа в условиях практически полного удаления CD20+ В лимфоцитов. Экспериментальные данные показали, что у больных, получивших курс терапии ритуксимабом, не отмечалось повышения частоты инфекционных осложнений [2–14]. 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 [2–13].

Действие ритуксимаба заключается в снижении числа CD20+ В лимфоцитов посредством 3 основных механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 2]. В ряде клинических исследований показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентных к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и другим биологическим агентам — ингибиторам ФНО α [3–13]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб в сочетании с метотрексатом достоверно эффективнее метотрексата в качестве монотерапии. Мабтера 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 более быстрому и стойкому положительному эффекту. При этом не

отмечено увеличения частоты побочных реакций. Результаты некоторых зарубежных исследований показывают, что после 3 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 [14]. Данных о применении ритуксимаба в детской ревматологической практике мы не нашли.

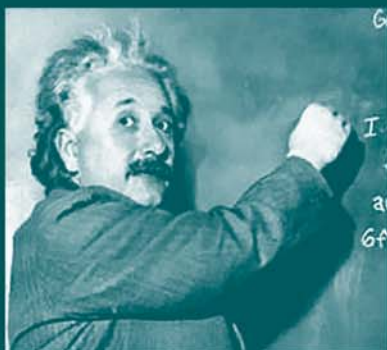
Нами исследованы эффективность и безопасность терапии ритуксимабом у 32 пациентов с различными вариантами юношеского артрита, рефрактерного к терапии инфликсимабом, а также к стандартной иммуносупрессивной терапии. В числе обследованных были 23 пациента с системным вариантом юношеского артрита. Показано, что через полгода ритуксимаб индуцировал развитие клинко-лабораторной ремиссии у 52% больных. Переносимость препарата была относительно удовлетворительной [15].

Полученные результаты явились основанием для назначения ритуксимаба больной П. в дозе 375 мг на 1 м² поверхности тела на введение по схеме: 0, 1-я, 2-я, 3-я неделя. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом у больной отмечались генерализованный суставной синдром с поражением голеностопных, коленных, лучезапястных, локтевых, межфаланговых суставов обеих кистей, экстраартикулярные проявления заболевания, высокие лабораторные показатели активности болезни (см. таблицу). Перед каждым введением ритуксимаба осуществлялась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Во время 1-й инфузии ритуксимаба у девочки появилась папулезная сыпь на лице и груди, которая купировалась после введения антигистаминных препаратов. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не было. Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й неделе после 1-го введения препарата у девочки исчезла лихорадка, она стала более активной; к 8-й неделе купировались экссудативные изменения в суставах, полностью прошла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность заболевания.

Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита



1475 – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата



1905 – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности

XXI век



1953 – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК



1961 – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос



Новая страница в истории

МАБТЕРА®
— РИТУКСИМАБ —



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

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом

Показатель	До лечения	После начала лечения			
		через 6 нед	через 16 нед	через 24 нед	через 32 нед
Системные проявления	Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Нет	Нет	Нет	Нет
Длительность утренней скованности, мин	180	Нет	Нет	Нет	Нет
Число активных суставов	24	8	0	0	0
Субъективная оценка активности заболевания по ВАШ, баллы	9	6	0	0	0
Субъективная оценка боли по ВАШ, баллы	10	6	0	0	0
Функциональная активность больного, баллы	50	22	0	0	0
СОЭ, мм/ч	56	34	2	6	3
ЦИК, мВ	1548	943	634	386	510
СРБ, мг%	13,4	2,81	1,5	< 0,1	< 0,1
IgG, мг%	1820	1059	985	750	563

Примечание:

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально — 0, максимально — 10 баллов).

На момент выписки состояние девочки было расценено как удовлетворительное, системных проявлений заболевания не отмечалось. Дома состояние ребенка также оставалось стабильным, обострений суставного синдрома не было. Продолжено лечение циклоспорином в суточной дозе 52 мг/сут (4,0 мг на 1 кг массы тела в сутки) и метотрексатом в дозе 7,5 мг в неделю (15 мг/м² в неделю). Через 16 нед девочка снова поступила в клинику для контрольного обследования. Состояние при поступлении расценено как удовлетворительное: активна, чувствует себя хорошо. Масса тела составила 13,5 кг, рост — 90 см (прибавка в росте за 16 нед составила 5 см). При обследовании патологии со стороны суставов и внутренних органов не выявлено. Объем движений во всех группах суставов полный, движения безболезненные, однако сохранялось ограничение крайнего сгибания в правом коленном и правом локтевом суставах. Утренней скованности не было. Девочка свободно ходила на цыпочках и пятках, легко собирала пальцы в кулак, садилась на корточки. При наклоне вперед доставала руками до пола. У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. таблицу).

Через 24 нед девочка в возрасте 3 лет снова поступила в клинику для контрольного обследования и повторного курса терапии ритуксимабом. За 24 нед наблюдения девочка прибавила в массе тела 2,5 кг и выросла на 10 см. Ее рост составил 95 см, что соответствовало возрасту. За время нахождения дома системные проявления не рецидивировали, обострений суставного синдрома не было. При поступлении состояние расценено как удовлетворительное. Девочка чувствовала себя хорошо. При обследовании островоспалительных изменений в суставах и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Объем движений во всех группах суставов был полный, движения безболезнен-

ные (рис. 16–5б, 6). Увеит не рецидивировал. Лабораторные показатели активности болезни — в пределах нормальных значений (см. таблицу). Для поддержания ремиссии заболевания проведен 2-й курс лечения ритуксимабом в дозе 375 мг/м² на введение по схеме: 0, 2-я неделя. Перед введением препарата инфузия глюкокортикоидов не проводилась. Реакций на введение не отмечалось. Состояние при выписке оценено как удовлетворительное.

Однако через 4 нед после повторного курса ритуксимаба (через 32 нед от начала терапии ритуксимабом) больная вновь поступила в клинику в связи со снижением числа лейкоцитов (до $3,2 \times 10^9/\text{л}$), за счет уменьше-

Рис. 6. На фоне лечения ритуксимабом значительно улучшились эмоциональный фон и качество жизни нашей пациентки



ния количества нейтрофилов (до 17%). Стимуляция лейкопоза проводилась препаратом Филграстим (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Девочка хорошо себя чувствовала, суставной синдром был вне обострения. В связи с рецидивирующей нейтропенией после инъекций метотрексата данный препарат был временно отменен. Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать прием циклоспорина в дозе 4 мг/кг и еженедельно контролировать клинический анализ крови.

Контроль эффективности ритуксимаба осуществлялся не только по клиническим и лабораторным показателям активности, но и по содержанию CD19+ и CD20+ лимфоцитов крови. До начала терапии ритуксимабом уровень CD19+ В лимфоцитов крови составлял 8% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 24% (норма — 6–23% по данным клинико-гематологической лаборатории НЦЗД РАМН). Через 4 нед после 1-й инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (соответственно 0 и 0,3% клеток). Ко 2-му курсу введения препарата (через 24 нед после 1-го) содержание CD19+ и CD20+ лимфоцитов крови повысилось соответственно до 6 и 10%.

Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ В клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением клинического состояния девочки (купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах) и выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни [2–12]. Повышение доли этих клеток являлось

показанием для проведения повторного курса лечения ритуксимабом.

Таким образом, анализ представленного клинического наблюдения демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение юношеского артрита с системным началом, характеризующееся генерализованным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью и торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и блокаторам ФНО α .

В свою очередь, решение переключиться на лечение биологическим агентом — химерными антителами к CD20 на В лимфоцитах было оправданным. Лечение ритуксимабом индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости. У девочки купировались все признаки экзогенного гиперкортицизма, которые развились на фоне внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба стал отказ от назначения преднизолона для перорального приема.

Минимальные нежелательные явления на введение препарата наблюдались лишь при 1-й инфузии. Последующие инфузии прошли без осложнений.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что ритуксимаб является перспективным препаратом выбора для лечения детей с системными вариантами юношеского артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
- Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin. Oncol. — 2003. — V. 2, № 30. — P. 3–8.
- Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
- Edwards J., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // Rheumatology (Oxford). — 2001. — № 40. — P. 205–211.
- Leandro M., Edwards J., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 883–888.
- De Vita S., Zaja F., Sacco S. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002. — № 46. — P. 2029–2033.
- Kramrn H., Hansen K., Gowing E. et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. — 2004. — № 10. — P. 28–32.
- Kneitz C., Wilhelm M., Tony H. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // Scand. J. Rheumatol. — 2004. — № 33. — P. 82–86.
- Cambridge G., Leandro M., Edwards J. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2003. — № 48. — P. 2146–2154.
- Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. терапия. — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 55–58.
- Edwards C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2005. — № 350. — P. 2572–2581.
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. For the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // Arthritis Rheum. — 2006. — № 54. — P. 1390–1400.
- Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л. и др. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
- 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 А.А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
- Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–30.