

Клиническое наблюдение

Е.И. Алексеева, К.Б. Исаева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.О. Лисицин, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение химерных антител к CD20 на В лимфоцитах у больного тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного 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 ХИМЕРНЫХ АНТИТЕЛ К CD20+ В ЛИМФОЦИТАХ — РИТУКСИМАБА В ДОЗЕ 375 МГ/М² ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА В ВИДЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ В ТЕЧЕНИЕ 4-Х НЕД. У РЕБЕНКА БЫЛО ПРОВЕДЕНО 2 КУРСА ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ. УЖЕ К 8 НЕД ПОСЛЕ НАЧАЛА ПЕРВОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ КУПИРОВАЛИСЬ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ И ОСТРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СУСТАВАХ, ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИЛСЯ ОБЪЕМ ДВИЖЕНИЙ В ПОРАЖЕННЫХ СУСТАВАХ. ЧЕРЕЗ 22 НЕД ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ РАЗВИЛОСЬ НОВОЕ ОБОСТРЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРОЕ СОПРОВОЖДАЛОСЬ ПОВЫШЕНИЕМ СОДЕРЖАНИЯ CD19+ И CD20+ В ЛИМФОЦИТАХ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ЧТО ЯВИЛОСЬ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВТОРНОГО КУРСА ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАВШЕЙ РИТУКСИМАБ, ПО ТОЙ ЖЕ СХЕМЕ, ЧТО И РАНЕЕ. ПРЕПАРАТ ИНДУЦИРОВАЛ РАЗВИТИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КОТОРОЙ СОСТАВИЛА 22 НЕД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, РИТУКСИМАБ.

136

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 12.05.2008 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

Воспалительные ревматические болезни относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых ревматических заболеваний у детей является ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). ЮРА — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Иммунное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, полиорганной недостаточности, деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [1].

Достижение контроля над течением заболевания представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития. При этом контроль над течением ЮРА подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирующего деструктивных изменений в суставах, контроль над системными проявлениями болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с

E.I. Alekseeva, K.B. Isaeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.O. Lisitsyn, E.L. Semikina, E.A. Kopyl'tsova

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

Activity of chimeric antibodies to CD20 on B lymphocytes in patient with severe systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

CASE REPORT ABOUT EARLY DEBUT AND SEVERE CLINICAL COURSE OF SYSTEM TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, REFRACTORY TO TREATMENT WITH CLASSIC IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS AND BLOCKER OF TUMOR NECROSIS FACTOR α IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. A SUCCESSFUL APPLICATION OF CHIMERIC ANTIBODIES TO CD20+ B-LYMPHOCYTES RITUXIMAB IN DOSE 375 MG/M² OF SURFACE OF BODY WEEKLY INTRAVENOUSLY ARE DESCRIBED. RITUXIMAB INFUSIONS WERE CARRIED OUT DURING 4 WEEKS. PATIENT TOOK 2 TREATMENT COURSES OF RITUXIMAB. EXTRA ARTICULAR SYMPTOMS OF DISEASE AND ACUTE INFLAMMATORY LESIONS IN JOINTS WERE STOPPED BY 8 WEEK. RANGE OF MOTIONS IN AFFECTED JOINTS WAS INCREASED. A NEW ATTACK OF DISEASE DEVELOPED IN 22 WEEKS AFTER ACUTE RESPIRATORY INFECTION. INCREASE OF LEVEL OF CD 19+ AND CD 20+ B-LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD WAS THE REASON OF REPEATED TREATMENT COURSE, INCLUDING RITUXIMAB IN THE SAME SCHEME. TREATMENT INITIATED THE DEVELOPMENT OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION, DURATION OF IT WAS EQUAL 22 WEEKS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, RITUXIMAB.

болезню. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [2].

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем. О чем свидетельствует представленный ниже клинический случай.

Больной А., возраст — 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с марта 2006 г. Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность закончилась искусственным прерыванием), от матери с врожденным пороком сердца, срочных родов путем кесарева сечения. Масса при рождении составила 3300 г, длина тела — 53 см. Из родильного дома мальчик был переведен на второй этап выхаживания с диагнозом «перинатальная энцефалопатия» (синдром угнетения). С 3 месяцев ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту отрицательная. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции (ОРИ), на первом году жизни — отит, в 3 мес — ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Мальчик заболел в июне 2004 г., в возрасте 2 лет, когда появились боль и припухлость в области левого коленного сустава. В клиническом анализе крови: СОЭ — 27 мм/ч, уровень Hb — 96 г/л, число лейкоцитов — $8,2 \times 10^9$ /л. Ревматоидный фактор отрицательный. Лечился по месту жительства с диагнозом реактивный артрит. Получал НПВП, антибактериальные препараты, проводились пункции суставов с введением глюкокортикоидов с положительным эффектом. Однако через 6 месяцев после перенесенной ОРИ появились воспалительные изменения в коленных, мелких суставах кистей рук, утренняя скованность. В клиническом анализе крови: СОЭ — 62 мм/ч, уровень Hb — 85 г/л, число лейкоцитов — $14,5 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) резко положительный (+++), ревматоидный фактор отрицательный. Ребенку был поставлен диагноз «ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю, получал НПВП, проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. В дальнейшем суставной синдром постоянно рецидивировал, в патологический процесс вовлекались новые суставы — голеностопные, тазобедренные, височно-нижнечелюстные, шейный отдел позвоночника. Сохранялись высокие лабораторные показатели активности ЮРА. Через год от начала болезни метотрексат был отменен и назначен циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки. Однако положительный эффект был кратковременным, отмечался только на фоне внутривенного или внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Через 1,5 года от начала заболевания у мальчика развился генерализованный суставной синдром, ребенок перестал самостоятельно ходить, отмечалась лихорадка до 38°C, выраженная гипотрофия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, сохранялись высокими лабораторные показатели активности, появились деструктивные изменения в суставах.

Все это время мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом «ЮРА, системный вариант». По тяжести состояния ребенку был назначен преднизолон для перорального приема в дозе 5 мг/сут, который он получал в течение полутора лет. Неоднократно проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в максимальной дозе 250 мг. Мальчик продолжал принимать циклоспорин, получал циклофосфан

в суммарной дозе 1 гр. На фоне глюкокортикоидной и иммуноподавляющей терапии у ребенка отмечались частые инфекционные осложнения. По поводу чего проводились антибактериальная и противогрибковая терапия, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального.

Впервые в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН ребенок поступил в марте 2006 г., через 2 года от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как крайне тяжелое за счет лихорадки до 38,6°C, признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и генерализованного суставного синдрома. Отмечалась выраженная мышечная и общая гипотрофия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая тазобедренные, челюстно-височные и шейный отдел позвоночника. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Отмечалось ограничение функциональной активности больного: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставал, не ходил, не садился на корточки, пальцы в кулаки не собирал, самостоятельно себя не обслуживал. В клиническом анализе крови: Hb — 83 г/л, число лейкоцитов — $9,4 \times 10^9$, тромбоцитов — 970×10^9 , СОЭ — 75 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1200 мг% (норма 823–869), СРБ — 10,9 мг% (норма до 0,8). Со стороны внутренних органов выявлены признаки перикардита (по данным Эхо-КГ сепарация листков перикарда 5 мм). На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования диагноз был подтвержден. Также была констатирована выраженная гормонозависимость, синдром экзогенного гиперкортицизма. Ребенок перестал расти. При поступлении в клинику рост составил 93 см (отставание в росте от должного значения составило 7 см). Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного артрита (генерализованный суставной синдром, высокую иммунологическую активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее иммуносупрессивной терапии), была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей α (ФНО α) — инфликсимабом, в дозе 100 мг на введение (8,8 мг/кг массы тела). Проведено 2 введения препарата с кратковременным положительным эффектом (в течение 3 недель). Во время 2-й инфузии отмечалось развитие аллергической реакции в виде затруднения дыхания и появления геморрагической сыпи на груди, купированной введением глюкокортикоидов. Отсутствие клинически значимого эффекта и развитие тяжелой аллергической реакции послужили основанием для прекращения терапии блокаторами ФНО α . В качестве иммуноподавляющей терапии мальчик продолжил получать циклоспорин в дозе 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сутки). Однако у ребенка сохранялось повышение температуры тела до 38,5°C, беспокоила длительная утренняя скованность, активный суставной синдром с экссудативными изменениями, ограничением подвижности и болезненностью во всех суставах, развитие признаков надпочечниковой недостаточности. В связи с тяжестью состояния мальчику назначена пульс-терапия метотрексатом в дозе 25 мг/нед (50 мг/м² поверхности тела в неделю) № 8 в сочетании с циклоспорином 70 мг/сут (5 мг/кг массы тела в сутки), также проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии отмечена временная положительная динамика: ребенок не лихорадил, были купированы экссудативные

изменения в суставах, вырос объем движений в них, СОЭ снизилась до 23–30 мм/ч. Однако состояние мальчика постепенно ухудшалось, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, суставной синдром. Постоянно рецидивировали признаки надпочечниковой недостаточности, что требовало введения глюкокортикоидов.

Учитывая тяжелое состояние и нарастающую инвалидизацию ребенка, проведены повторные попытки терапии инфликсимабом в дозе 100 мг на введение (9 мг/кг массы тела), а также пульс-терапии метотрексатом в дозе 55 мг/м²/нед № 8 с постепенным снижением дозы до 20 мг/м² поверхности тела в неделю в сочетании с циклоsporином в дозе 5мг/кг массы тела в сутки. Однако эффекта от проводимой терапии получено не было, а также вновь отмечено развитие аллергической реакции на введение инфликсимаба. Ребенок продолжал лихорадить до 38,5°C, сохранялись скованность, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции суставов. По-прежнему положительного эффекта удавалось достичь лишь при введении глюкокортикоидов.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности традиционной противоревматической терапии, включая блокаторы ФНО α . В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от глюкокортикоидов для внутривенного и внутрисуставного введения у этого ребенка свидетельствовал о том, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость, как у большинства детей, страдающих системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита [3]. Другой причиной отказа от перорального приема преднизолона у данного пациента был высокий риск развития низкорослости, учитывая такие неблагоприятные факторы как начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮРА, генерализованное поражение суставов, высокую активность, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, частое парентеральное введение глюкокортикоидов [3].

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от назначения преднизолона *per os* и начать терапию биологическим агентом ритуксимабом (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Выбор данного препарата был случайным. Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов.

В настоящее время установлено, что значительную роль в иммунопатогенезе ювенильного ревматоидного артрита играют именно В лимфоциты. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как ФНО α и интерлейкины (ИЛ) 1, наряду с секрецией ИЛ 6 и ИЛ 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [4–6]. В лимфоциты играют важную роль в иммунном ответе и не являются только пассивными реципиентами сигналов, способствующих дифференцировке антителопродуцирующих плазматических клеток. Обнаружено, что наряду с традиционной ролью антигенпрезентирующих клеток и предшественников антителопродуцирующих плазматических клеток, В клетки регулируют функции антигенпрезентирующих клеток и Т клеток, способствуют высвобождению цитокинов и образуют пары рецептор-лиганд, что ранее считалось функцией исключительно других типов клеток [7–9].

Многие этапы участия В клеток в патогенезе ревматоидного артрита и их критическая роль подтверждаются клиническим улучшением течения заболевания после проведения

специфического подавления В клеточной популяции CD20+ аутоантителами [10].

Лечение препаратом ритуксимаб вызывает селективное уменьшение популяции CD20+ В клеток, от ранних пре-В клеток до зрелых В клеток, сохраняя при этом другие клеточные линии, стволовые, про-В клетки и плазмциты [11]. Терапевтическое значение такой селективности состоит в том, что популяция стволовых клеток не уменьшается. Таким образом, не прекращается восстановление В клеток и сохраняется секреция иммуноглобулинов плазмцитами, в результате происходит селективное подавление клеток-эффекторов без иммуносупрессии [11].

В настоящее время в ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентным к «стандартной» иммуносупрессивной терапии и терапии другими биологическими агентами — ингибиторами ФНО α [11–18]. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность. Ритуксимаб достоверно эффективней плацебо и монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и существенно повышает качество жизни больных [19]. Результаты многоцентровых, двойных слепых исследований показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы [20]. Данных о применении ритуксимаба в детской ревматологической практике очень мало [21].

Нами было проведено исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у 45 пациентов с различными вариантами юношеского артрита. Результаты исследования показали, что ритуксимаб обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных системным и суставным вариантами ювенильного ревматоидного артрита, торпидными к терапии инфликсимабом и стандартным противоревматическим препаратам. Терапия ритуксимабом индуцировала ремиссию системных проявлений, снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации. У 52% больных через полгода препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии [22–24].

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения ритуксимаба больному А. в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение в неделю по схеме 0-я, 1-я, 2-я, 3-я нед. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика расценивалось как крайне тяжелое: отмечалась лихорадка до 38°C, длительная (в течение 4–5 часов) утренняя скованность, слабость, артралгии, выраженные боли в тазобедренных суставах в ночные часы, ребенок самостоятельно не мог встать с постели. Сохранялся генерализованный суставной синдром с преобладанием пролиферативных изменений в суставах (рис. 1 А): в коленных (рис. 2 А, 3 А) и лучезапястных — бурситы, в коленных и локтевых — сгибательные контрактуры, выраженное ограничение подвижности во всех группах суставов (рис. 4 А). Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Перед каждым введением ритуксимаба проводилась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Побочных реакций на введение препарата не было.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через четыре недели после первого введения в состоянии ребенка отметилась явная положительная динамика: купировались лихорадка, утренняя скованность, артрал-

Рис. 1. Общий вид больного тяжелым системным вариантом ЮРА до и через 24 нед после лечения ритуксимабом
А — до лечения; отмечены экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах;
Б — через 24 нед лечения; отсутствие экссудативных изменений в суставах



гии, уменьшились экссудативные изменения в суставах, значительно вырос объем движений во всех группах суставов, повысилась общая активность больного. К 12 нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность заболевания (см. табл.).

Через 22 нед от начала лечения ритуксимабом после перенесенной вирусной инфекции у ребенка отмечено развитие обострения основного заболевания, а также умеренные признаки надпочечниковой недостаточности. Появились экссудативные изменения в коленных суставах, мальчик из-за боли не вставал на ноги. Повышения температуры тела не было. Учитывая обострение заболевания, ребенку назначен 2-й курс терапии ритуксимабом. Проведено 4 введения препарата в дозе 375 мг/м² поверхности тела на введение по схеме 0-я, 1-я, 2-я, 3-я нед. Инфузии ритуксимаба проводились без премедикации глюкокортикоидами. Аллергической реакции на введение препарата не было. Мальчик продолжал получать циклоспорин в дозе 4,3 мг/кг массы тела, метотрексат в дозе 16,7 мг/м² поверхности тела в неделю. Уже к 4 нед от начала терапии отмечена положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения длительности утренней скованности, ребенок самостоятельно начал передвигаться с 11 часов утра, в суставах рук движения стали безболезненными, уменьшилась выраженность контрактуры в коленных и локтевых суставах, вырос объем движений в суставах ног. К 12 нед от начала второго курса терапии купировались экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений

139

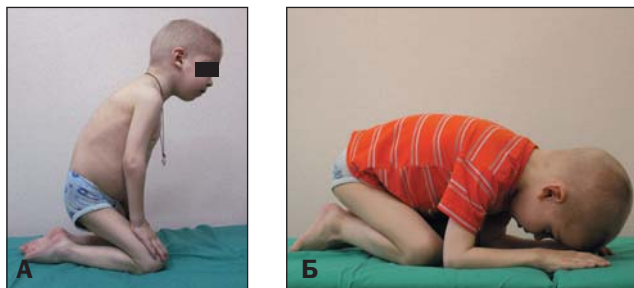
Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом у больного А., 6 лет

Показатели	Исходно	Через 6 нед от начала 1 курса терапии	Через 20 нед от начала 1 курса терапии	Через 22 нед от начала 1 курса терапии	Через 6 нед от начала 2 курса терапии	Через 22 нед от начала 2 курса терапии
Системные проявления	лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	лимфаденопатия	лимфаденопатия	лимфаденопатия	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	300	нет	нет	180	60	нет
Число активных суставов	24	10	8	16	8	0
Субъективная оценка активности заболевания по ВАШ, баллы	10	6	5	8	4	0
Субъективная оценка боли по ВАШ, баллы	10	6	5	8	4	0
СОЭ, мм/ч	65	9	3	62	6	15
Нв, г/л	95	107	96	86	84	97
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,35	4,53	4,29	4,15	3,96	4,47
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	594	484	533	690	471	470
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,6	8,1	9,9	11	6,0	9,0
СРБ, мг%	0,24	0,68	38	4,89	0,89	0,89
IgG, мг%	1207	1220	1480	2680	1720	986

Примечание:

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимальное значение — 0, максимальное — 10).

Рис. 2. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов до (А) и через 24 нед (Б) после лечения ритуксимабом



практически во всех пораженных суставах (рис. 2 Б, 3 Б, 4 Б). У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

Положительный эффект сохранился и к 22 нед от начала второго курса лечения (рис. 1 Б). В течение последних 10 мес ребенку не вводили глюкокортикоиды. За это время мальчик вырос на 5 см.

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 доля CD19+ В лимфоцитов крови составляла 12% от общего числа лимфоцитов, CD20+ — 16% (норма — 6–23%, по данным

клинико-гематологической лаборатории ГУ НЦЗД РАМН). Через 4 нед после первой инфузии ритуксимаба отмечена практически полная элиминация данных популяций В лимфоцитов из периферического кровотока (0 и 2% клеток соответственно). Ко второму курсу введения препарата (через 22 нед после первого введения) содержание CD19+ и CD20+ лимфоцитов крови повысилось до 7% и 11% соответственно. После повторного курса ритуксимаба уровень В лимфоцитов в периферической крови был значительно ниже нормальных значений (1% и 4%, соответственно).

Анализ полученных данных показал, что практически полное отсутствие CD19+ и CD20+ В клеток в периферической крови коррелировало со значительным улучшением как клинического состояния мальчика (купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, экссудативные изменения в суставах), так и с выраженным снижением лабораторных показателей активности болезни. А повышение их содержания сопровождалось обострением заболевания и являлось показанием для проведения повторного курса лечения ритуксимабом.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, характеризующееся генерализованным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, гормонозависимостью

Рис. 3. Экссудативные изменения в коленных суставах до (А) и их купирование через 24 нед после (Б) лечения ритуксимабом

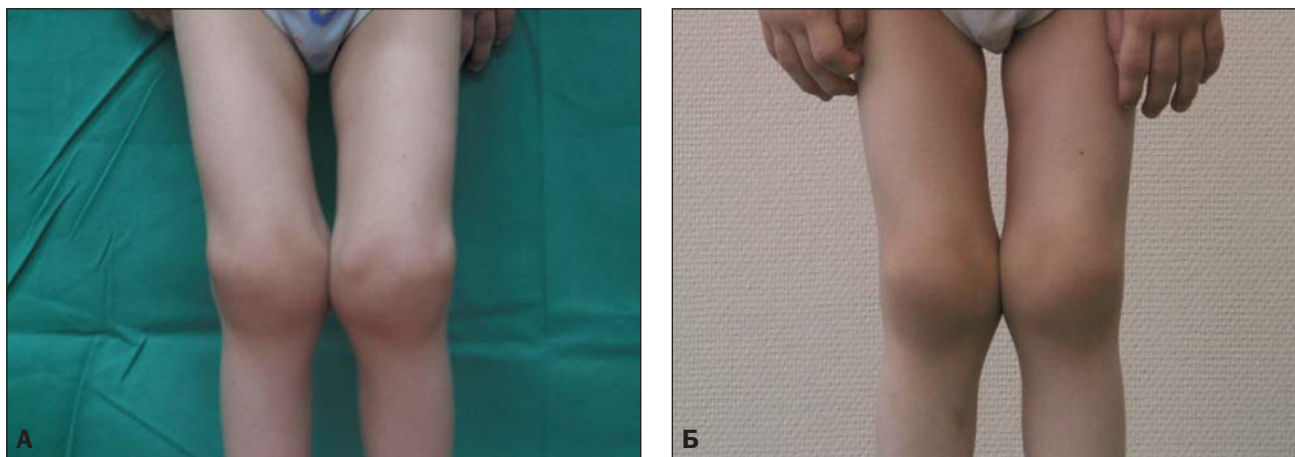
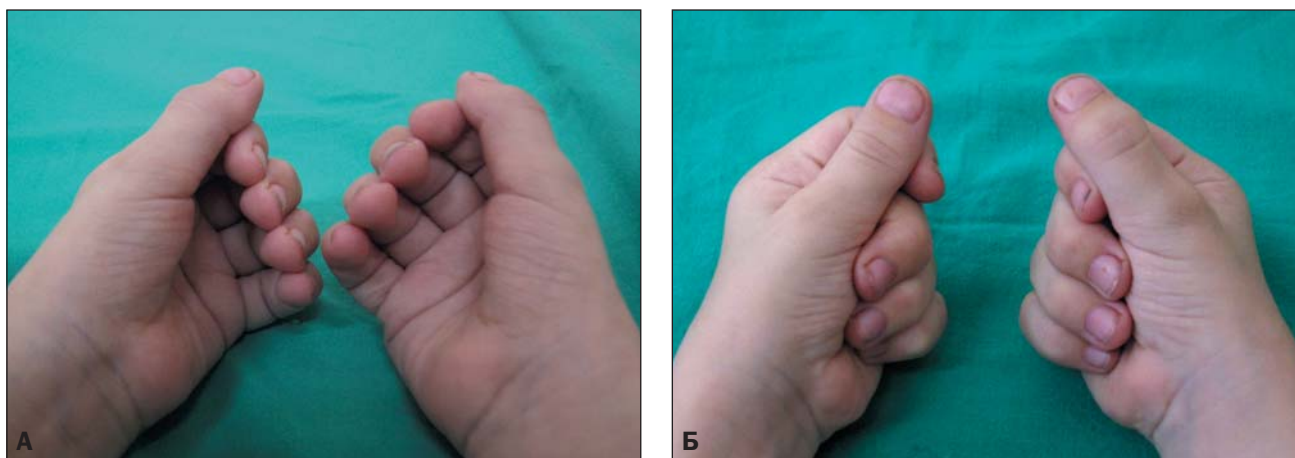


Рис. 4. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти до (А) и через 24 нед (Б) после лечения ритуксимабом

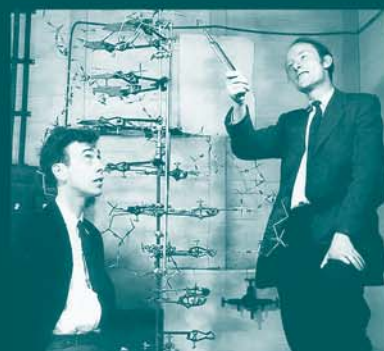


Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

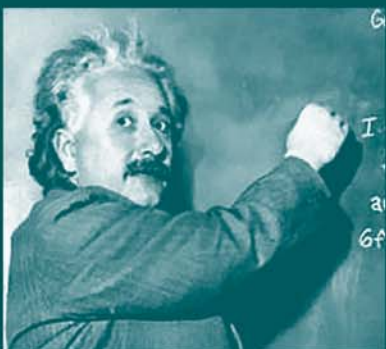


1475 – Леонардо
да Винчи сделал эскиз
винтового летательного
аппарата

XXI век



1953 – Джеймс
Уотсон и Фрэнсис
Крик открыли
структуру ДНК



1905 – Альберт
Эйнштейн создал
частную теорию
относительности



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
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

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. Первый курс лечения ритуксимабом индуцировал у ребенка снижение активности болезни до 0-й степени. Но эффект был нестойкий, и после перенесенной ОРИ активность ЮРА вновь выросла. Однако обострение характеризовалось лишь появлением воспалительных изменений в суставах, нарушением функции, повышением лабораторных показателей активности без экстраартикулярных проявлений. Повторный курс анти-В клеточной терапии обеспечил купирование суставного синдрома, полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности, преодоление гормонозависимости, лекарственную ремиссию заболевания длительностью 22 нед (рис. 5). У мальчика купировались все признаки экзогенного гиперкортицизма, которые развились на фоне перорального, внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов, а также возобновился процесс роста. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от назначения преднизолона для перорального приема.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ритуксимаб является перспективным препаратом для лечения детей с тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, характеризующимся рефрактерностью к классическим иммунодепрессантам, блокаторам ФНО α и глюкокортикоидам.

Рис. 5. На фоне лечения ритуксимабом значительно улучшились эмоциональный фон и качество жизни пациента с тяжелым системным вариантом ЮРА



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szer I.S., Kimura Y., Malleon P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. — Oxford University Press., 2006. — P. 456.
2. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
4. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 883–888.
5. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 2002. — № 46. — P. 2673–2677.
6. Oligino T.J., Dalrymple S.A. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. — 2003. — № 5 (Suppl. 4). — S7–S11.
7. Edwards J.C., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? // Immunology. — 1999. — № 97. — P. 188–196.
8. Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment // Bio-Drugs. — 2001. — № 15. — P. 73–79.
9. Zhang Z., Bridges S.L. Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2001. — № 27. — P. 335–353.
10. 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.
11. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience // J. Rheumatol. Suppl. — 2005. — № 73. — P. 19–24.
12. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // Rheumatology (Oxford). — 2001. — № 40. — P. 205–211.
13. 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.
14. Kramrn H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. — 2004. — № 10. — P. 28–32.
15. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // Scand J. Rheumatol. — 2004. — № 33. — P. 82–86.
16. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2003. — № 48. — P. 2146–2154.
17. Pugh-Bernard A.E., Silverman G.J., Cappione A.J. et al.: Regulation of inherently autoreactive VH4-34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance // J. Clin. Invest. — 2001. — № 108. — P. 1061–1070.
18. Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2005. — № 350. — P. 2572–2581.
19. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. терапия. — 2006. — № 1–5. — С. 55–58.
20. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase lib randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // Arthritis Rheum. — 2006. — № 54. — P. 1390–1400.
21. Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment option // Expert Opin. Pharmacother. — 2006. — V. 7, № 4. — P. 387–399.
22. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной с системным ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 96–100.
23. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения // Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А. Баранова. — Москва, 2007. — С. 325–339.
24. 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.