

Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, К.Б. Исаева, А.М. Чомахидзе, Е.Л. Семикина, С.С. Акулова, Е.А. Копыльцова, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА (ЮА) ЯВЛЯЕТСЯ СЛОЖНОЙ ПРОБЛЕМОЙ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ 32 ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮА, РЕФРАКТЕРОМ К ИНФЛИКСИМАБУ, А ТАКЖЕ К СТАНДАРТНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО РИТУКСИМАБ ИНДУЦИРОВАЛ РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ У 52% БОЛЬНЫХ. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА БЫЛА ОТНОСИТЕЛЬНО УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ, У ЧАСТИ БОЛЬНЫХ ОТМЕЧЕНО РАЗВИТИЕ ТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ, ИНФЕКЦИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, НЕЙТРОПЕНИИ. УЧИТЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ЛЕЧЕНИЕ РИТУКСИМАБОМ РЕКОМЕНДОВАНО ПРОВОДИТЬ В ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ, ОБЛАДАЮЩЕМ СОВРЕМЕННЫМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ.

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

22

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 28.09.2007 г.,
принята к печати 31.03.2008 г.

Ревматоидный артрит — гетерогенное заболевание с неизвестной этиологией и сложным патогенезом [1]. Несмотря на то, что детали патогенеза ревматоидного артрита остаются неясными, в настоящее время установлено, что заболевание инициирует множество экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, которые действуют на фоне генетической предрасположенности, постоянно поддерживая аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [2, 3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в развитие ревматоидного артрита до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

Накопление фактов, свидетельствующих об участии В клеток в патогенезе ревматоидного артрита, вытесняет сегодня классическую теорию, что ревматоидный артрит — это главным образом Т клеточное аутоиммунное заболевание. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, получены новые доказательства того, что В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкин (ИЛ) 1, наряду с секрецией ИЛ 6 и 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [5–7].

Первичный вклад В клеток в иммунопатогенез ревматоидного артрита не вполне ясен, хотя предполагается несколько механизмов [3, 8, 9]. В лимфоци-

E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, K.B. Isaeva, A.M. Chomakhidze, E.L. Semikina, S.S. Akulova, E.A. Kopyl'tsova, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, E.Y. Gudkova

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

Rituximab: new resources of management of severe refractory juvenile rheumatoid arthritis

THE MANAGEMENT OF SEVERE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) IS A COMPLICATED PROBLEM. THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB WAS INVESTIGATED IN 32 INFlixIMAB-REFRACTORY PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF JRA, WHO HAD FAILED STANDARD IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY. RITUXIMAB INDUCED REMISSION IN 52% OF PATIENTS. RITUXIMAB WAS WELL TOLERATED, SOME PATIENTS EXPERIENCED INFUSION-RELATED ADVERSE EVENTS, INFECTIONS OF UPPER AIRWAYS AND NEUTROPENIAS. IT'S RECOMMENDED TO CARRY OUT A MANAGEMENT OF PATIENTS WITH JRA IN SPECIALIZED RHEUMATOLOGICAL CENTERS WITH MODERN DIAGNOSTIC AND MEDICAMENTAL TECHNOLOGIES BECAUSE OF SUBSEQUENT ADVERSE EVENTS.

KEY WORDS: CHILDREN, MANAGEMENT, RITUXIMAB, B-CELLS, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

ты 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. Нарушение созревания В-клеток приводит к их генерации, активации и дифференцировке; клональная экспансия В-клеток — к секреции патогенных аутоантител. Растворимые антитела, секретируемые плазматическими клетками, — финальные медиаторы гуморального иммунного ответа — являются патогенными при ревматоидном артрите. Роль аутореактивных В-клеток не ограничивается секрецией патогенных аутоантител, в патологический процесс вовлечены и другие В-клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т-клеток в качестве антигенпрезентирующих клеток или в качестве непосредственных участников местного воспаления.

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. Технология подавления В-клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Такая процедура стала возможной благодаря разработке препарата ритуксимаб, представляющего собой химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей или стойкой к терапии низкоклеточной или фолликулярной CD20+ В-клеточной неходжкинской лимфомы. CD20 — это В-клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В-клетками и зрелыми В-клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В-клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку [10, 11]. Связывание CD20 моноклональными антителами подавляет пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Экстенсивное перекрестное связывание пар рецептор-лиганд вызывает поток кальция внутрь клетки с последующей гибелью В-клетки путем апоптоза [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 [12]. 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 [12].

В 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения рецидивирующей фолликулярной неходжкинской лимфомы, в виде 4-недельного протокола внутривенного введения в дозе 375 мг/м² в неделю, с общим уровнем ответа почти 50% и небольшой токсичностью [11, 13, 14]. В настоящее время этот препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, дерматомиозита [15–28].

Интерес к применению ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях был вызван сообщением об успехе терапии препаратом у 5 пациентов с ревматоидным артритом, резистентным ко многим средствам, модифицирующим заболевание и вызывающим ремиссию. После 3-недельного курса лечения высокими дозами глюкокортикоидов, 3 инфузий ритуксимаба и двух введений циклофосфида у всех больных достоверно снизилась активность ревматоидного артрита [29]. Поразительно, что у всех пациентов был достигнут 50% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), а у 3 из 5 — 70% ответ (АКР 70).

Основываясь на успехе проведенного исследования, было начато более масштабное рандомизированное испытание ритуксимаба с двойным слепым контролем у 161 пациента с серопозитивным ревматоидным артритом [30–32]. На момент начала испытания у больных отмечался активный синовит несмотря на проводимую терапию метотрексатом в дозе 10 мг/нед и более. Были сформированы 4 терапевтические группы: больные группы А получали метотрексат и высокие дозы глюкокортикоидов (ГК); больные группы В — ритуксимаб с высокими дозами ГК; больные группы С — ритуксимаб с высокими дозами ГК и циклофосфамидом; больные группы D — ритуксимаб с высокими дозами ГК и метотрексатом. Протокол включал 2 внутривенные инфузии 1 г препарата в 1-й и на 15-й день исследования. Следует отметить, что в группах, лечившихся ритуксимабом в комбинации с циклофосфамидом или метотрексатом, к 24 нед было достигнуто 50% улучшение по критериям АКР у 42 и 43% участников исследования, соответственно. Напротив, в группе больных, получавших метотрексат с высокими дозами ГК, 50% ответ был достигнут лишь у 10% пациентов ($p = 0,005$ для группы А против групп С или D). Эффективность ритуксимаба с высокими дозами ГК была менее выражена, 50% ответ по критериям АКР был получен у 33% больных. Через 48 нед различия в степени эффективности по критериям АКР между группой А и группами С и D оставались очень значительными: в группе А 50% ответ наблюдался у 7%, в группе С — у 28%, в группе D — у 35% пациентов ($p = 0,01$ и $0,002$ для А против С и А против D, соответственно) [31, 32]. Содержание В-клеток оценивалось по CD19+ В-лимфоцитам. Было показано, что почти полное исчезновение В-клеток из периферической крови сохранялось в течение 24 нед в группах, получавших ритуксимаб, в отличие от контрольной группы, получавшей метотрексат. Более того, сывороточный уровень ревматоидного фактора в группах, получавших ритуксимаб, снизился, что подтверждает связь между высоким уровнем этого маркера и активностью заболевания. Однако В-клеточная элиминация не отразилась на сывороточном уровне иммуноглобулинов и не спровоцировала серьезных инфекций в группах в сравнении с контрольной группой. Большинство побочных эффектов были связаны с введением лекарства в первые 24 ч и включали транзиторную гипотензию, гипертензию, кашель, зуд и сыпь. При повторной инфузии эти эффекты встречались реже [4].

Таким образом, результаты многоцентровых, двойных слепых исследований показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность. Данных о применении ритуксимаба у детей с юношеским артритом мы не встречали. Учитывая высокую эффективность препарата ритуксимаб у взрослых больных ревматоидным артритом, наличие тяжелых рефрактерных форм юношеского артрита к инфликси-

мабу и иммунодепрессантам было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов юношеским артритом, резистентным к инфликсимабу и иммунодепрессантам.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 32 ребенка с ЮА: 16 девочек и 16 мальчиков в возрасте от 2,3 до 19 лет (средний возраст $7,0 \pm 3,6$ года). У большинства больных был поздний ЮА длительностью более 2 лет. Средняя длительность заболевания составила $3,6 \pm 2,4$ года.

Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Критериями включения в исследование были:

- тяжелый ЮА;
- длительность ЮА более 1 года;
- наличие активного суставного синдрома;
- неэффективность терапии глюкокортикоидами (ГК), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и по меньшей мере 2 иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата;
- неэффективность антиФНО- α терапии, побочные эффекты, требующие отмены или развитие толерантности к антиФНО- α терапии;
- нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ;
- отсутствие значимых очагов хронической инфекции, отрицательная реакция Манту. При наличии инфекции до начала включения в исследование проводилось соответствующее лечение.

Всем пациентам перед началом лечения ритуксимабом (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем проводилось на 6 и 24 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Ритуксимаб назначался по 2 схемам: 26 пациентам проведено 4 инфузии еженедельно в средней дозе $375 \text{ мг/м}^2/\text{введение}$, 8 больных получили инфузию препарата на 0, 2, 6 нед в дозе 500 мг (пациенты с массой тела до 30 кг) или 1000 мг (пациенты с массой тела более 30 кг). Препарат вводился внутривенно со скоростью 2 мл/мин. Предварительно осуществлялось внутривенное введение ГК. Применение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте старше 10 лет давали информированное согласие.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: число опухших, болезненных и суставов с нарушением функции, функциональный статус, уровень гемоглобина, число лейкоцитов периферической крови, СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Также проводилось определение фенотипа лимфоцитов крови с помощью проточной цитофлуориметрии. Содержание В лимфоцитов оценивалось по поверхностным В клеточным маркерам: CD19 и CD20 до и через 6 и 24 нед после начала лечения. Длительность наблюдения составила от 6 до 24 нед. Для оценки активности ЮА нами использовались интегративные индексы DAS (шкала активности болезни), рекомендованные Европейской лигой против ревматизма для клинических исследований у больных ревматоидным артритом. При этом учитывались следующие показатели: индекс Ричи, число опухших суставов, СОЭ, общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Индекс вычислялся по формуле:

$$\text{DAS4} = 0,53938 \times \text{индекс Ричи} + 0,06465 \times (\text{число припухших суставов}) + 0,33 \times \text{Ln СОЭ} + 0,00722 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по ВАШ}),$$

где Ln — натуральный логарифм.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Различия значений зависимых переменных (показатель до и после лечения) оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Связь количественных переменных анализировали с использованием теста ранговая корреляция по Спирмену. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Различия переменных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ особенностей течения ЮА у больных, включенных в исследование, показал, что у 23 пациентов был системный вариант, у 9 — суставной вариант заболевания. Серопозитивны по ревматоидному фактору были 2 ребенка. Активность заболевания у 12% детей соответствовала 2 степени (средняя), у 88% — 3 степени (высокая). Рентгенологические изменения в суставах 1–2 анатомического класса по Штейнброккеру (эпифизарный остеопороз с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями) обнаружены у 23% детей, 2–3 класса (выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах) — у 47%, 3–4 класса (с анкилозированием в суставах) — у 30% пациентов. Степени инвалидизации, соответствующие I–IV функциональному классу (ФК), установлены у 18, 38, 32 и 12% детей соответственно. Хронический передний увеит отмечался у 2 детей, острый — у 1 больного. У большинства пациентов суставной синдром носил полиартикулярный характер. До начала лечения число опухших суставов составило $10,5 \pm 2,0$; число болезненных суставов — $16,2 \pm 4,6$; число активных суставов $17,8 \pm 5,2$; число суставов с нарушенными функциями $15,1 \pm 4,7$. По шкале активности DAS4 высокая степень активности заболевания (т.е. $\text{DAS4} > 3,7$) отмечена у 16 (50%) больных, умеренная активность ($2,4 < \text{DAS4} < 3,7$) — у 9 (28%) пациентов, низкая активность ($\text{DAS4} < 2,4$) — у 7 (22%) детей. Такие тяжелые системные проявления, как кардит, пневмонит и полисерозит были выявлены у 15% больных. Субфебрильная/фебрильная лихорадка отмечена у 70% пациентов, лимфаденопатия — у 80% детей, пятнисто-папулезные высыпания — у 50%, гепатомегалия — у 38%, спленомегалия — у 23% больных. На момент включения в исследование число системных проявлений на одного больного составило $4,7 \pm 1,4$.

В анализе периферической крови у 93% больных наблюдалась гипохромная анемия, у 2/3 детей — лейкоцитоз, у 66% больных — нейтрофилез. Повышение концентрации IgM и G в сыворотке крови отмечалось у всех больных. Сывороточный уровень СРБ у ряда пациентов превышал нормальные значения в 20 раз (см. таблицу).

До начала терапии ритуксимабом среднее число CD20+ В лимфоцитов составляло $8,3 \pm 3,9\%$ (норма 10–18%), CD19+ В лимфоцитов — $11,2 \pm 4,1\%$ (норма 12–34). До введения ритуксимаба число активированных Т клеток (CD3+/DR+ и CD57+/CD8+) было значительно повышено, что свидетельствовало о недостаточной эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, в исследование вошли пациенты с активным суставным синдромом, тяжелыми системными проявлениями, высокими лабораторными показателями активности и нарастающей степенью инвалидизации.

Таблица. Изменение лабораторных показателей активности у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом

Показатель	Исходно	Через 6 нед	Через 24 нед
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,9$
Гемоглобин, г/л	88 ± 15	$101 \pm 13^*$	$116 \pm 11^{**}$
Лейкоциты, $10^9/л$	$16,2 \pm 5,1$	$6,9 \pm 3,2^{**}$	$8,5 \pm 2,4^{**}$
Нейтрофилы, %	71 ± 12	$47 \pm 19^{**}$	$54 \pm 14^{**}$
СОЭ, мм/ч	50 ± 10	$38 \pm 8^*$	$14 \pm 4^{**}$
СРБ, мг%	$17,4 \pm 8,7$	$18,9 \pm 9,8$	$4,4 \pm 2,9^{**}$
IgG, мг%	1932 ± 354	1467 ± 439	$1171 \pm 452^{**}$
ЦИК, мВ	1289 ± 434	1410 ± 429	$806 \pm 299^{**}$

Примечание:

* — $p < 0,05$;** — $p < 0,001$ достоверное отличие при сравнении со значением показателя, зарегистрированным до начала лечения.

В связи с системными проявлениями ЮА (фебрильная и гектическая лихорадка, кардит, полисерозит, пневмонит, пятнистая сыпь) в анамнезе 33% пациента на момент включения в исследование получали преднизолон перорально в дозе от 10 до 22,5 мг/сут. Кроме того, все пациенты проходили курс пульс-терапии метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом 81% больных проводились внутрисуставные пункции с ГК от 1 до 9 раз в год. Всем больным системным ЮА неоднократно проводились инфузии внутривенного иммуноглобулина. Все дети лечились НПВП.

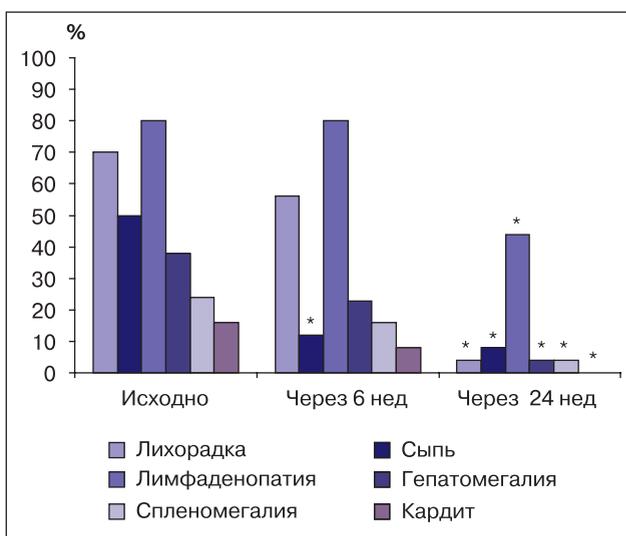
Иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, плаквенил) 30% детей начали получать через 1 год от начала заболевания, 18 детей — в сроки от 2 до 5 лет. До начала лечения ритуксимабом 3 (9%) детей лечились метотрексатом. Комбинированную иммуносупрессивную терапию получали 27 (81%) пациентов, из них 19 (57%) — метотрексат и циклоспорин, 8 (24%) — метотрексат, циклоспорин и преднизолон. Одному ребенку с острым увеитом проводилась местная ГК терапия.

До лечения ритуксимабом антицитокиновая терапия инфликсимабом проводилась 24 больным в средней дозе $6,5 \pm 3,0$ мг/кг на введение (2,1–13,3 мг/кг на введение), из них 18 детям — с системным ЮА, 6 — с суставным. У 12 пациентов с системным ЮА после 1–3 инфузии инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через $4,2 \pm 0,6$ мес отмечено развитие резистентности к препарату, у 4 пациентов с системным вариантом болезни антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных суставным вариантом ЮА у 5 была отмечена первичная неэффективность антицитокиновой терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу.

Инфузии ритуксимаба проводились на фоне применения иммунодепрессантов, длительность назначения которых составила от 3 мес до 5,5 лет. Метотрексат в средней дозе $18,3 \pm 5,1$ мг/м² в нед получали 3 (9%) пациента, циклоспорин в средней суточной дозе $4,1 \pm 0,5$ мг/кг в сочетании с метотрексатом ($16,2 \pm 4,7$ мг/м² в нед) — 19 (57%) пациентов, циклоспорин ($3,9 \pm 0,4$ мг/кг в сут) с метотрексатом ($17,8 \pm 6,2$ мг/м² в нед) и преднизолоном ($0,34 \pm 0,17$ мг/кг в сут) — 8 (24%) детей, метотрексат ($14,8 \pm 5,2$ мг/м² в нед) в сочетании с преднизолоном ($0,43 \pm 0,21$ мг/кг в сут) — 2 (6%) ребенка.

В результате лечения ритуксимабом выявлена статистически достоверная и выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома,

системных проявлений и лабораторных параметров активности заболевания. Активность системных проявлений ЮА начала снижаться уже через 6 нед после начала лечения (рис. 1). В частности, число системных проявлений болезни на 1-го больного сократилось с $4,7 \pm 1,4$ до начала лечения до $3,1 \pm 1,3$ через 6 нед и до $0,6 \pm 0,4$ после его завершения (в обоих случаях $p < 0,001$). Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (с 50 до 12% через 6 нед, $p < 0,001$). К 6 нед лечения проявления кардита полностью удалось купировать только у 3 больных, размеры печени и селезенки нормализовались у 18% пациентов. Вместе с тем, через 24 нед лечения проявлений кардита и других висцеритов зафиксировано не было. Лихорадка и лимфаденопатия через 6 нед продолжали беспокоить большинство пациентов, включенных в исследование. К 24 нед лечения лимфаденопатия сохранялась у 42% пациентов, высыпания — у 9%, гепато- и спленомегалия — у 6%, продолжали лихорадить 2 пациента. Анализ динамики показателей активности суставного синдрома (число болезненных и опухших суставов, число суставов с ограничением функции) также выявил тенденцию

Рис. 1. Динамика системных проявлений ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом

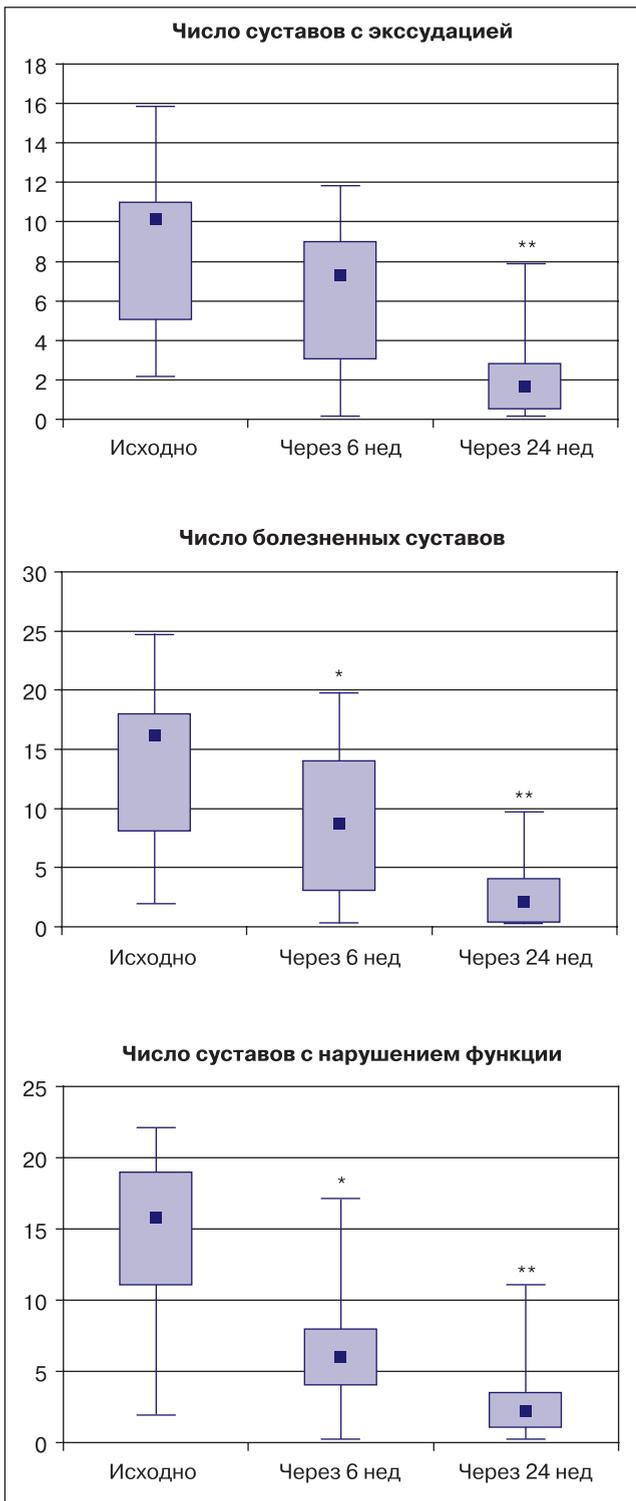
Примечание:

* — достоверное ($p < 0,001$) отличие при сравнении с исходным значением.

к их снижению через 6 нед и статистически значимому снижению через 24 нед лечения (рис. 2).

Через 6 нед от начала лечения ритуксимабом у 66% больных перестали выявляться активные суставы, а среднее число активных суставов уменьшилось практически вдвое (с $17,8 \pm 5,2$ до лечения до $9,7 \pm 4,1$ через 6 нед, $p < 0,001$) (рис. 3). Через 24 нед у этих больных сохранялась ремиссия суставного синдрома. Таким образом,

Рис. 2. Динамика суставных проявлений ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



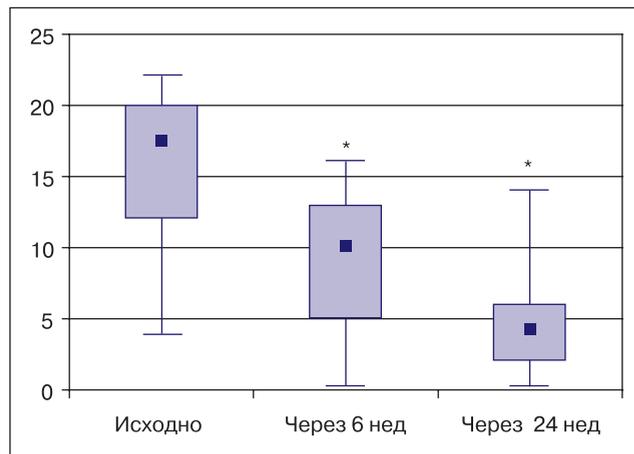
Примечание:
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — достоверное отличие при сравнении с исходным значением.

терапия ритуксимабом значительно снизила активность суставного синдрома.

На фоне лечения ритуксимабом отмечено достоверное снижение индексов активности DAS4 в среднем через $15,1 \pm 3,2$ мес. Высокая степень активности заболевания ($DAS4 > 3,7$) через 24 нед сохранялась лишь у 6 (19%) больных, умеренная активность ($2,4 < DAS4 < 3,7$) — у 10 (31%), низкая активность ($DAS4 < 2,4$) — у 16 (50%) пациентов.

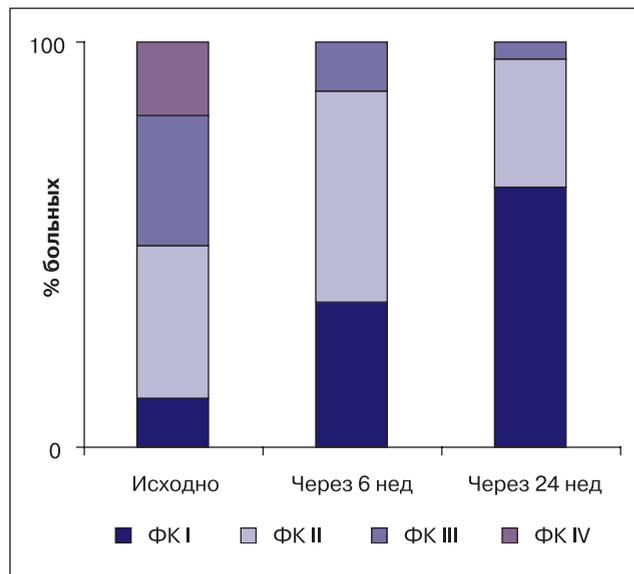
У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Уже через 6 нед от начала лечения ритуксимабом у 36% пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 52% детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 12% больных, по-прежнему, отмечалось нарушение способности к самообслуживанию (ФК III). Через 24 нед после начала терапии I, II и III ФК были отмечены у 64, 32 и 4% детей соответственно.

Рис. 3. Изменение числа активных суставов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



Примечание:
* — достоверное ($p < 0,001$) отличие при сравнении с исходным значением.

Рис. 4. Изменение функциональной способности пораженных суставов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом

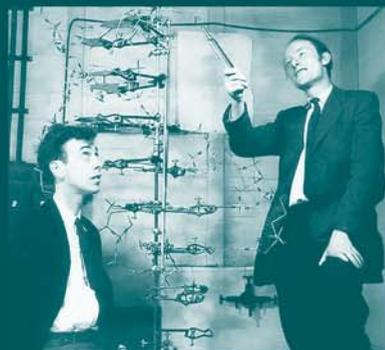


Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

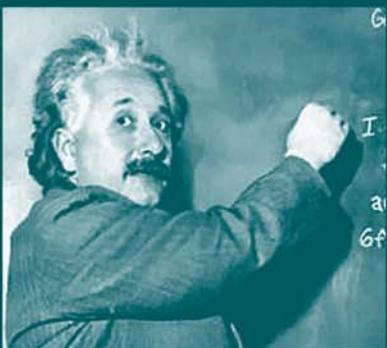


1475 – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата

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 - Ля 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

Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил быстрое и достоверное повышение уровня гемоглобина, уже через 6 нед средний уровень которого составил 101 ± 13 г/л, а через 24 нед он соответствовал нормальным возрастным значениям (см. таблицу). У 61% больных уровень лейкоцитов нормализовался через 6 нед. Через 24 нед терапии ритуксимабом лейкоцитоз сохранялся лишь у 4 (12%) больных. Почти у всех детей (82%) снизилось число нейтрофилов, у 7 (21%) больных отмечена склонность к нейтропении, у 6 (18%) пациентов сохранялся лейкоцитоз. Терапия ритуксимабом способствовала статистически значимому снижению СОЭ ($p < 0,05$) через 6 нед и ее нормализации у 61% больных через 24 нед от начала лечения ($p < 0,0001$). Кроме того, к 6 нед лечения ритуксимабом отмечено повышение среднего уровня СРБ по сравнению с исходными данными до начала исследования; к 24 нед этот показатель нормализовался у 72% больных. Сывороточная концентрация IgG постепенно снижалась и к 24 нед уменьшилась практически вдвое ($p < 0,001$). Продукция ЦИК на фоне введения ритуксимаба несколько возросла к 6 нед наблюдения и превысила норму в 4 раза. В дальнейшем наблюдалось статистически значимое снижение сывороточной концентрации ЦИК ($p < 0,001$), однако у большинства пациентов она не достигла нормальных значений.

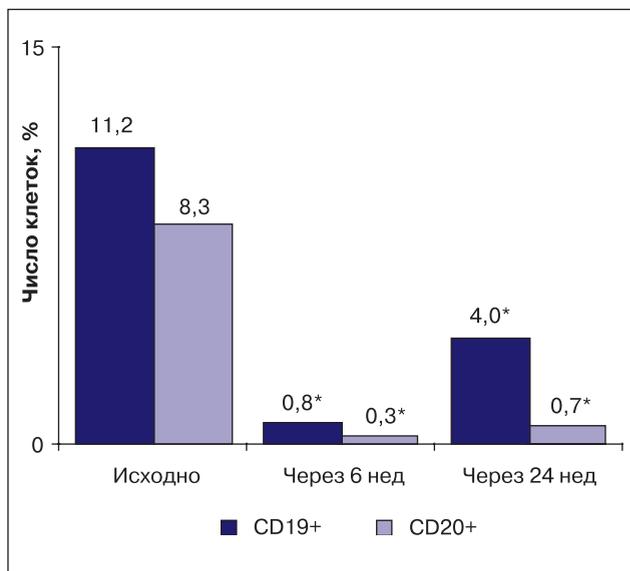
После первого введения ритуксимаба у всех больных был отмечен эффект элиминации CD20+ и CD19+ В лимфоцитов (рис. 5), зарегистрировано существенное уменьшение числа Т клеток (CD3+/DR+ и CD57+/CD8+). Низкое содержание CD20+ и CD19+ В лимфоцитов и тенденция к уменьшению содержания активированных Т лимфоцитов сохранялась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, ритуксимаб обеспечивал стойкую элиминацию В лимфоцитов, а также снижение содержания активированных Т лимфоцитов уже после 1-го введения, с сохранением этой тенденции в динамике.

На фоне лечения ритуксимабом отмечено снижение и общей активности болезни (рис. 6). Через 6 нед 0, I, II и III степени активности ЮА были определены у 8, 12, 40 и 40% детей соответственно. Через полгода высокая активность заболевания (III степень) сохранялась лишь у 12% детей. У 52% пациентов была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия.

Улучшение состояния больных, снижение активности системных проявлений, суставного синдрома и лабораторных показателей активности послужили основанием для снижения дозы ГК для перорального приема. У 9 больных средняя доза преднизолона была снижена с $0,43 \pm 0,21$ до $0,28 \pm 0,16$ мг/кг в сутки. Несмотря на тяжелое обострение основного заболевания, терапия ритуксимабом позволила не назначить преднизолон *per os* 22 больным. Лишь 1 ребенку в связи с неэффективностью проводимой терапии по жизненным показаниям доза преднизолона была повышена вдвое.

За 24 недели наблюдения побочные эффекты на введение ритуксимаба наблюдались в разные временные периоды. В связи с этим мы выделяли трансфузионные реакции (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после окончания инфузии препарата). К трансфузионным реакциям относились: тошнота и рвота — у 10 пациентов, аллергическая сыпь — у 3, боли в животе — у 6, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом) — у 4, снижение артериального давления — у 1, головная боль — у 3, приступ удушья — у 3, боли в спине — у 1 ребенка. Такие трансфузионные реакции как аллергическая сыпь, тошнота, рвота, головная боль были купированы

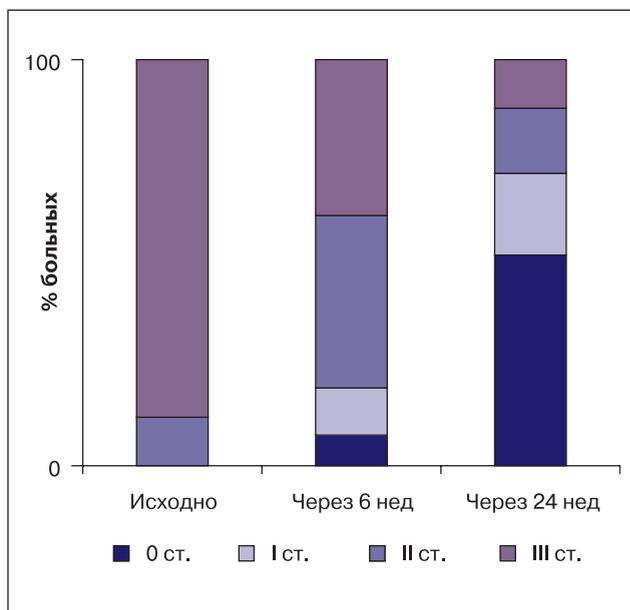
Рис. 5. Изменение числа В лимфоцитов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением.

Рис. 6. Изменение общей активности ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств. Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение АД потребовали дополнительного внутривенного введения глюкокортикоидов, после чего инфузия ритуксимаба была продолжена. Введение препарата перенесли хорошо, без побочных реакций, 19 пациентов. К отдаленным побочным эффектам относились обострение герпетической инфекции у 3 пациентов, воспалительные заболевания ЛОР-органов — у 3 (аденоидит — у 2, синусит — у 1, отит — у 1). Одной девочке потребовалось проведение аденотомии, 3 пациента через 3–9 мес от начала лечения перенесли острую очаговую пневмонию. Все инфекционные осложнения потребовали антибактериальной или противовирусной терапии и введения внутривенного иммуноглобулина. Среди отдаленных последствий особое место занимает снижение числа лейкоцитов

за счет уменьшения числа нейтрофилов. В нашем исследовании нейтропения наблюдалась у 3 пациентов: у 1 девочки зафиксировано снижение числа лейкоцитов до $2,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — до 6% через 6 недель от начала лечения, у 2 больных — до $3,2 \times 10^9/\text{л}$ и 20%, соответственно, через 6 месяцев после введения ритуксимаба. Во всех этих случаях для стимулирования лейкопоза был использован филграстим («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). От повторных курсов введения ритуксимаба у этих больных мы воздержались.

У 22 детей никаких отдаленных последствий введения препарата не наблюдалось и через 24 недели им была продолжена терапия ритуксимабом.

Результаты проведенного исследования показали, что ритуксимаб обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных системным и суставным вариантами ювенильного артрита, торпидного 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 че-

рез полгода препарат обеспечил развитие клинко-лабораторной ремиссии.

Переносимость ритуксимаба относительно удовлетворительная. У 60% больных побочных эффектов зарегистрировано не было. У 40% пациентов наблюдались трансфузионные реакции, развитие инфекций ЛОР органов и верхних дыхательных путей, у 3 больных — нейтропении. Необходимо отметить, что частоту трансфузионных реакций можно снизить путем введения препарата через инфузomat. Более того, с каждой новой инфузией частота трансфузионных реакций уменьшалась.

Учитывая особенности препарата, возможность развития поздних осложнений в виде инфекций, нейтропении, лечение ритуксимабом должно проводиться в высоко специализированном ревматологическом центре, обладающем современными диагностическими и лекарственными технологиями.

В нашем небольшом пилотном исследовании ритуксимаб показал высокую терапевтическую эффективность, что особенно важно для больных тяжелым системным ювенильным артритом, которые, как правило, получают глюкокортикоиды *per os*, гормонозависимы, торпидны к блокаторам ФНО α и стандартной терапии иммунодепрессантами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // *Nature*. — 2003. — V. 423. — P. 356–361.
2. Panayi G.S. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1993. — V. 32. — Suppl. 1. — P. 4–14.
3. Edwards J.C., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? // *Immunology*. — 1999. — V. 97. — P. 188–196.
4. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — P. 2572–2581.
5. 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. — V. 61. — P. 883–888.
6. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 46. — P. 2673–2677.
7. Oligino T.J., Dalrymple S.A. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — S7–S11.
8. Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment // *Bio-Drugs*. — 2001. — V. 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. — V. 27. — P. 335–353.
10. Daming Shan, Jeffrey A. Ledbetter, and Oliver W. Press Apoptosis of Malignant Human B Cells by Ligation of CD20 With Monoclonal Antibodies // *Blood*. — V. 91. — P. 1644–1652.
11. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — V. 16. — P. 2825–2833.
12. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2005. — V. 73. — P. 19–24.
13. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs*. — 2003. — V. 63. — P. 803–843.
14. Hainsworth John D. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — S12–S16.
15. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. The relationship of Fc γ RIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 455–459.
16. Bhat N.M., Lee L.M., van Vollenhoven R.F. et al. VH4-34 encoded antibody in systemic lupus erythematosus: effect of isotype // *J. Rheumatol.* — 2002. — V. 29. — P. 2114–2121.
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. — V. 108. — P. 1061–1070.

18. Leandro M.J., Ehrenstein M.R., Edwards J.C., et al. Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — S378.

19. Patel K., Berman J., Ferber A. et al. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with rituximab // *Am J. Hematol.* — 2001. — V. 67. — P. 59–60.

20. Stasi R., Pagano A., Stipa E. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood*. — 2001. — V. 98. — P. 952–957.

21. Berentsen S., Tjonnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease // *Br. J. Haematol.* — 2001. — V. 115. — P. 79–83.

22. Quartier P., Brethon B., Philippet P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 1511–1513.

23. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U. et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children // *Blood*. — 2003. — V. 101. — P. 3857–3861.

24. Ruggenenti P., Chiurciu C., Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — V. 14. — P. 1851–1857.

25. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 601–607.

26. Xiao X., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // *J. Clin. Invest.* — 2002. — V. 110. — P. 955–963.

27. Eriksson P. Short term outcome and safety in 5 patients with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab: 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — V. 26. — P. 294.

28. Jayne D., Burns S., Smith K. A prospective, open label trial of B-cell depletion with rituximab in refractory systemic vasculitis. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // *Kidney Blood Pressure Res.* — 2003. — V. 26. — P. 294.

29. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology*. — 2001. — V. 40. — P. 205–211.

30. Looney R.J., Anolik J., Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases // *Current Opinion Rheumatology*. — 2004. — V. 16. — P. 180–185.

31. Stahl H.D., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomized controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62. — S65.

32. Emery P., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Sustained efficacy at 48 weeks after a single treatment course of rituximab in patients with RA // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — S439.