

## Ятрогенные кохлеовестибулярные нарушения

Е.М. Павлюшина, С.В. Морозова, В.А. Горбунова, А.С. Лопатин

Внутреннее ухо играет важную роль в процессе познания и социальной адаптации человека, поэтому велика значимость проблемы диагностики и лечения периферических слуховых и вестибулярных расстройств. В возникновении кохлеовестибулярных нарушений доказана роль различных этиологических факторов, среди которых немаловажное значение имеет ятрогенная ототоксичность [11].

Поражение внутреннего уха, сопровождающееся снижением слуха, ушным шумом и вестибулярными расстройствами, может быть следствием применения лекарственных средств с известным ототоксическим побочным действием.

До применения антибиотиков наиболее ототоксичными лекарственными препаратами считались мышьяк, хинин, хлорохин, салицилаты. К настоящему времени эта группа препаратов пополнилась антибиотиками аминогликозидного ряда (неомицин, канамицин, дигидрострептомицин, стрептомицин, тобрамицин, сизоцимин, амикацин, нетилмицин, рибостамицин, метилмицин, тобромицин, гентамицин, ципрофлоксацин, эритромицин), петлевыми диуретиками (ацетазоламид, этакриновая кислота), нестероидными противовоспалительными средствами (ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат, диклофенак, ибупрофен, индометацин), противоопухолевыми препаратами — производными платины (цисплатин, карбоплатин). Ятрогенное воздействие может наблюдаться также при приеме ингибиторов АПФ (эналаприл, моноприл), анестетиков (лидокаин), антидепрессантов (ксанакс, амитриптилин, нортриптилин), противомаларийных препаратов (хлорохин), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, нитроглицерин), антиконвульсантов (дифенин, фенобарбитал, финлепсин), бензодиазепинов, нейролептиков (фенотиазины, галоперидол), препаратов лития и других. Следует отметить, что головокружение способны вызывать более 500 лекарственных препаратов [20]. Высокая фармакологическая активность и эффективность при клиническом использовании указанных лекарственных препаратов обуславливает их широкое применение в различных областях клинической практики.

Ототоксичность рассматривается как самостоятельный вид токсичности, затрагивающий наружное, среднее и/или внутреннее ухо.

Оценка функциональных нарушений при ототоксическом поражении внутреннего уха проводится по следующим критериям 11 шкал (на основе МКФ) с балльной оценкой по шкалам:

1. Звон или шум в ушах.
2. Головокружение.
3. Ощущение падения.
4. Тошнота, связанная с головокружением.
5. Наклон.
6. Нахождение в положении лежа.
7. Использование точных движений кисти.
8. Передвижение в пределах жилища.
9. Ходьба на короткие расстояния.
10. Ходьба на дальние расстояния.
11. Использование пассажирского транспорта.

5 — балльная оценка (5 — абсолютные нарушения, 1 — нет нарушений)

На основании оценки функциональных нарушений и объективного обследования больного оценивается степень ототоксичности.

Существует 4 степени оценки ототоксичности (таблица).

Таблица

Степень ототоксичности	Клинические признаки
0	Отсутствие слуховых нарушений
I	Снижение слуха только по данным аудиометрии
II	Шум в ушах или снижение слуха, не требующие лечения или слухопротезирования
III	Шум в ушах или снижение слуха, требующие лечения или слухопротезирования
IV	Тяжелое одно- или двустороннее снижение слуха или глухота, не поддающиеся лечению или слуховой коррекции

Наибольшее число публикаций посвящено антибиотикам аминогликозидного ряда [2, 4], причем сведения об ототоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов, в частности стрептомицина, появились сразу после его открытия и применения для лечения больных туберкулезным менингитом. Открытые позднее антибиотики этого ряда также обладают ототоксическим действием. По некоторым данным, частота развития ототоксичности амикацина составляет 12,9%, гентамицина — 11%, тобромицина — 11,5%, метилмицина — 2%.

Гентамицин в 2 раза токсичнее стрептомицина. Частота токсического поражения внутреннего уха при терапевтических концентрациях аминогликозидов в сыворотке достигает 15—40% и зависит от возраста пациента, дозы препарата, кратности приема и длительности лечения. Токсическое воздействие проявлялось как в виде кохлеарных, так и вестибулярных расстройств.

Так, вестибулотоксичны стрептомицин и тобрамицин, особенно у больных с почечной недостаточностью, а гентамицин поражает преимущественно улитку. Наиболее ранние нарушения слуха возникают на частотах 12—16 кГц и выявляются при аудиологическом исследовании слуха в расширенном диапазоне частот. Последствия токсического воздействия сохраняются в течение 2—3 недель, но при отсутствии адекватного лечения могут стать необратимыми. Характерно, что даже после отмены препарата прогрессирование тугоухости у пациента не прекращается [14]. Высокочувствительны к токсическому действию аминогликозидов дети раннего возраста, частота ототоксических осложнений у них колеблется от 26 до 70%. Наиболее тяжелые и необратимые токсические повреждения внутреннего уха развиваются у новорожденных, матери которых во время беременности получали лечение аминогликозидами, что объясняется способностью этих антибиотиков проникать через плацентарный барьер [16].

Проведенные исследования показали, что аминогликозиды, воздействуя на сосудистую полоску, вызывают в ней значительный сосудистый спазм, который влечет за собой нарушение микроциркуляции, секреции эндолимфы, изменение ее ионного состава, что сказывается на питании

спиральной связки и спирального органа, в том числе и на нейроэпителиальных клетках кохлеарного и вестибулярного отделов внутреннего уха. При этом в сосудистой полоске и спиральной связке уменьшается содержание мукополисахаридов ряда ферментов, подавляется активный транспорт, связанный с АТФ-азной активностью. В слуховых и вестибулярных рецепторных клетках нарушается обмен нуклеиновых кислот, синтез протеина и фосфолипидов, снижается активность окислительно-восстановительных ферментов и эстераз, что в конечном итоге ведет к гибели этих клеток [1].

Ототоксический эффект диуретиков вызван негативным воздействием на сосудистую полоску и наружные волосковые клетки в базальной части улитки, это связано с их способностью нарушать барьер между эндо- и перилимфой в улитке за счет изменения плотности соединения маргинальных клеток, ограничивающих эндолимфатическое пространство. Образующийся дисбаланс натрия, калия, хлора, снижение содержания кальция вызывают угнетение восприятия звукового раздражения структурами улитки. Опасность этого эффекта возрастает при назначении высоких доз препаратов, длительном их применении и введении одновременно с другими средствами, которые также обладают аналогичными побочными проявлениями [8, 21].

Из нестероидных противовоспалительных средств наиболее токсичны для органа слуха салицилаты — ацетилсалициловая кислота и натрия салицилат — вследствие их влияния на биоэлектрические процессы в улитке за счет нарушения проводимости мембран волосковых клеток [1, 16]. Токсическое действие салицилатов основано на попадании только ионизированных молекул через сосудистую стенку в ткани. Их процент возрастает при сдвиге рН в кислую сторону, поэтому при ацидозе салицилаты поступают в ткани, в том числе и в ЦНС, создавая быстро высокие токсические концентрации. Кроме того, салициловая кислота тормозит образование АТФ, которая необходима для выработки энергии и рассматривается как один из медиаторов нервного возбуждения [16]. При длительном приеме значительных доз салицилатов возможно развитие сенсоневральной тугоухости с потерей слуха до 20–40 дБ. Как правило, тугоухость и шум в ушах обратимы и исчезают через 24–72 часа после отмены ототоксичного препарата.

Одним из важнейших механизмов развития тугоухости некоторые авторы рассматривают повышенную способность токсических веществ проникать через гематолабиринтный барьер и длительно там задерживаться. Экспериментальные исследования показали, что нарушение гематолабиринтного барьера для токсических веществ повышается при воздействии звуковых раздражителей, изменении иммунологической реактивности организма, в частности в виде аллергической её перестройки, которая в той или иной мере сопутствует большинству заболеваний [18].

Клинические наблюдения и результаты экспериментов свидетельствуют о том, что токсическое действие препаратов резко возрастает при нарушении выделительной функции почек. И здесь снова проявляется двойной механизм препаратов с ототоксическим действием на структуры внутреннего уха. С одной стороны, почечная недостаточность приводит к повышению концентрации азотистых шлаков и препаратов в крови вплоть до порогового уровня, при котором начинается их переход через гематолабиринтный барьер. С другой стороны, нарушение функции почек само по себе является фактором, способствующим повреждению барьера и, следовательно, ускоряющим переход препаратов из крови в жидкость лабиринта [15, 20].

Цисплатин является препаратом выбора при лечении ряда солидных опухолей [7, 17]. Однако его применение в повседневной клинической практике осложняется рядом серьезных побочных явлений, типичных для производных платины. Кроме эметогенной токсичности, миелотоксичности,

аллопеции могут возникать такие стойкие осложнения, как нейро- и нефротоксичность, а также ототоксичность, что может значительно ухудшать качество жизни пациента, стать дозолимитирующим фактором или даже стать причиной отмены химиотерапии [7]. Данные относительно частоты развития ототоксичности, несмотря на более чем двадцатилетний опыт широкого применения цисплатина при лечении злокачественных опухолей, разноречивы и колеблются в широких пределах: от 6 до 100% [25, 29, 32, 35, 37, 38]. Проявление ототоксичности ряд авторов [24, 28, 32] отмечали уже после введения разовой дозы 100 мг/м<sup>2</sup> цисплатина. Через 48 часов после однократного введения 200 мг/м<sup>2</sup> цисплатина, С.Е. Pollera и соавт. [34] зафиксировали развитие ототоксичности. Внезапную потерю слуха на оба уха наблюдали J. Domepesh и соавт. [26] у 17-летнего больного, также после однократного вливания разовой дозы препарата. Но все же большинство исследователей подчеркивают, что средняя кумулятивная доза цисплатина, на фоне которой развиваются токсические нарушения в слуховом анализаторе — 300–400 мг/м<sup>2</sup>. Увеличение кумулятивной дозы приводит к росту частоты ототоксичности [22, 24, 32, 34, 39]. По данным J. Korelman и соавт. [31], применение высоких разовых доз приводит к 100% ототоксичности. Ряд авторов отмечают, что разовая доза цитостатика вызывает снижение слуха преимущественно на высокие частоты, в то время как при кумуляции дозы этот процесс распространяется на средние и даже низкие частоты [26, 31, 39]. Тяжелые повреждения слуха, по данным ряда исследователей [22, 33], встречаются у 7–21 % больных.

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности до сих пор до конца неясен. Одни авторы [21,23] считают, что механизм токсичности схож с тем, который свойственен антибиотикам аминогликозидного ряда, с той разницей, что аминогликозиды повреждают и вестибулярный отдел внутреннего уха.

Экспериментальные радиоизотопные исследования показали, что накопление цисплатина происходит в базилярной мембране, сосудистой полоске и в вестибулярной части улитки. Содержание в сосудистой полоске втрое больше, чем в базилярной мембране. При этом наблюдали изменения в клетках, характерные для апоптоза, а также пикноз и уплотнение ядра, ДНК-фрагментацию в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске [3, 27, 35]. Является ли это причиной или следствием токсического поражения наружных волосковых клеток остается до конца неясным.

Воздействие соединений платины имеет некоторое сходство с воздействием солей других тяжелых металлов.

При приеме внутрь ядовитых солей бария возникновение головокружения возможно наряду с другими нежелательными побочными проявлениями (жжение во рту, боли в эпигастральной области, слюнотечение, тошнота, рвота, жидкий стул). Прием медного купороса и бордосской жидкости сопровождается головной болью, слабостью, головокружением, затруднением дыхания, судорогами, коллапсом, острой почечной недостаточностью (анурия, уремия) [10].

Следует отметить, что ятрогенное медикаментозное головокружение у пациентов старших возрастных групп имеет ряд особенностей.

Пожилые больные потребляют в большинстве случаев гораздо больше лекарственных средств, чем молодые, в связи с чем головокружение может оказаться ожидаемым побочным эффектом. С возрастом повышается чувствительность органов и рецепторных полей к действию барбитуратов, морфина, нитразепама, дигоксина и других препаратов, вследствие чего эти препараты могут вызывать головокружение у пожилых лиц даже в стандартной дозировке [5,6].

Психотропные средства нитразепама и диазепама, которые часто назначают пожилым больным, иногда вызывают галлюцинации с нарушением зрительной и слуховой функций. Кроме того, они могут привести к нарушению психомоторной и координационной функций и появлению головокружения.

Противосудорожные средства оказывают токсическое действие на центральные вестибулярные связи и могут вызывать выраженное нарушение равновесия и нистагм, которые по своему проявлению не отличаются от синдрома задней черепной ямки. [5,6]

О важности данной проблемы свидетельствует многочисленность предложенных способов и методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции ототоксических кохлеовестибулярных нарушений.

1. Медикаментозное лечение и профилактика ятрогенной ототоксичности.

1. С целью улучшения трофики и регенерации структур улитки используются галантомин и АТФ, вводятся парентерально.

2. Для предотвращения обменных нарушений в слуховом анализаторе применяют пиридоксин (В<sub>6</sub>), глутаминовую кислоту, участвующих в обмене веществ центральной и периферической нервной системы. Кокарбоксилаза применяется при ацидотических состояниях, возникающих в возбудимых структурах улитки. Глутаминовая кислота является нейромедиаторной аминокислотой. Оказывает дезинтоксикационное, стимулирующее окислительно-восстановительные процессы действие. Способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия.

3. В качестве протективных средств сенсорных нарушений используются никотинамид, цитохром С, 4-метилурацил.

5. Из-за способности (В-адреноблокаторов повышать амплитуду центральных слуховых вызванных потенциалов в лечебных целях используется обзидан.

6. Ноотропил (пирацетам) стимулирует обменные процессы и кровоснабжение, в т.ч. в ишемизированных участках мозга. Активирует окислительно-восстановительные процессы. Применяется для лечения и профилактики аминогликозидного ототоксикоза.

7. Кавинтон (винпоцетин) оказывает сосудорасширяющее действие, усиливает кровоток, улучшает снабжение мозга кислородом, а также способствует утилизации глюкозы. Назначается в виде инфузионной терапии в течение 14 дней, далее по 5 мг 3 раза в день от 1 до 2 месяцев.

8. Бетасерк как вертиголитический препарат, улучшающий микроциркуляцию лабиринта. 24 мг 2 раза в день или 16 мг 3 раза в день от 2 до 3 месяцев [10].

II. Немедикаментозные методы лечения ятрогенной ототоксичности:

1. Рефлексотерапия.

2. Гирудотерапия.

3. Гипербарическая оксигенация.

При ототоксическом поражении вестибулярного отдела внутреннего уха повышению статокINETической устойчивости способствует проведение вестибулярной тренировки. Активная тренировка проводится посредством гимнастических упражнений. Проведение пассивной тренировки возможно при помощи различных вращающихся и качающихся установок (кресло Барани, установка Хилова, установки Маркаряна, Стрельцова, Разсолова). Смешанная форма вестибулярной тренировки включает гимнастические упражнения и пассивные приемы для повышения неспецифической статокINETической устойчивости [12, 16].

## Литература

1. Аликбеков И.М. // *Вестник оториноларингологии*. — 1997. -№4.- С. 20-23.
2. Базаров В.Г., Лисовский В.А., Мороз Б.С., Токорев О.П. *Основы аудиологии и слухопротезирования*. — М.: Медицина, 1984. — С. 52-65.
3. Бойцова Л.В. // *Современные проблемы токсикологии*. — 1998. -М 3. - С. 28-32.
4. Борисова Т.А. *Таксаны в лечении диссеминированного рака молочной железы* -Дисс. канд.мед. наук. — М., 1998.

5. Веселаго О.В. *Головокружение*. — М., Триада-Фарм. — 2001.

6. Горбачёва Ф.Е, Натяжкина Г.М., Чучин М.Ю. // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, № 2.

7. Горбунова В.А. // *Вопр. Онкологии*. — 1989. — №3. — С. 25-330.

8. *Клиническая токсикология детей и подростков*. / Под ред. И.В. Маркова, ВВ. Афанасьева, Э.К. Цибулькина: в 2-х томах. — СПб.: Интермедика, Специальная литература. — 1999. — Т. 2. — С. 353-399.

9. Куц Б. В., Гофман В. Р. *Проблема//Новости оторинолар. и логопат.* — 2000. — N2(22). — С. 91-95.

10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. В двух частях*. — М.: Новая волна. — 1999. — С. 165—167.

11. Морозова С. В. *Головокружение в практике врача-интерниста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2003. — № 1.

12. Морозова С.В., Войнарович А.О., Лебедева Л.И., Павлюшина Е.М. *Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой ототоксичности в химиотерапии злокачественных опухолей. XII съезд оториноларингологов России. Нижний Новгород, 2006*. — С. 390.

13. Неретин В. Я., Якушин М. А, Исаев В. М., Якушина Т. И. *Головокружение (Дифференциальная диагностика и лечение) Сб. трудов МОНИКИ* - М., 2002.

14. Несечная Л.Б., Коротченко В.В., Терешенко О.Н. // *Вестник оториноларингологии*. — 1984. — № 3. —С. 16—22.

15. Овчинников Ю.М., Константинова Н.П. и др. // *Вестник оториноларингологии*, — 1996. — № 3. —С. 12— 17.

16. Овчинников Ю.М. *Введение в отоневрологию*. М. Академия. — 2006. -224с.

17. Переводчикова Н.И., Завалишин И.А. и др. // *Вопр. онкол.* — 1991. — №1 — С. 79-81.

18. Сагалович Б.М. *Методы исследования слуха в клинической аудиологии // Тугоухость*. — М.: Медицина. — 1978. — С. 167.

19. Тугоухость. / Под ред. Преображенского Н.А. — М.: Медицина. — 1978. — С. 439.

20. *Энциклопедия лекарств. Под редакцией ГЛ. Вышковского*. М.:—2002.—изд.—9с.—95,

930.

21. Alam S.A., Ikeda K, Oshima T. et al. // *Hear Res*. — 2000. — Vol. 141. — № 1-2. — P. 2838.

22. Assietti R., Olson J.J. // *J/ Neurooncol*—1996/ — Vol. 27. — № 3. — P. 251-258.

23. Avril M.F, Ortoli J.C., Fortier-Beaulien M. et al. // *Proc. ASCO*. —1992. — Vol. 11.344 (abst 1181).

24. Blakley B. W., Myers S.F. *Patterns//Otolaryngol Head Neck Sur*. — 1993. — Vol. 109. —M3.- P. 385-391.

25. Bokemeyer C., Berger CC., et al. // *Br. J. of Cancer*. — 1998. — Vol. 77, —№8.- P. 1355-1362.

26. Domenech J., Santabarbara P., Carulla M. Traserra J. // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. — 1988. — Vol. 50. — № 6. — P. 405-408.

27. Ford MS., Nie Z., Whitworth C, Rybak L.P. et al. // *Hear Res*. 1997. — Vol. 111. — № 1-2. — P. 143-152.

28. Grammatica L., Achille G., Cortese M. // *Unit of the Acta Otorhinolaxng of Ital*. — 1992. — Vol. 12. —№4.- P. 383-388.

29. Helson L., Okonkwo F, Anton L. et al. // *Clin Toxicol*. — 1978. Vol. 13. — P. 469-478.

30. Huang T, Stracher A., Kim A. et al. // *Brain Res*. — 1999. Vol. 11. — № 1-2. — P. 234-243.

31. Kopelman J., Budnick A.S., Sessions R.B. et at. // *Laryngoscope*. — 1988. — Vol. 98. — P. 858-864 (abstr).

32. Laurell G., Jungnelius U. // *Laryngoscope*. — 1990. — Vol. 100. №7. — P. 724-734.

33. Melamed L.B., Selim M.A., Schuchman D. et al. // *A preliminary report Cancer*. — 1985. — Vol. 1. — № 1. — P. 41—43.

34. Pollera C.F., Marolla P., Nardi M., Ameglio F. et al. // *Cancer Chem. Pharmacol*. — 1988. — Vol. 21. — №1 — P. 61-64.

35. Reddet R.R., Kefford R.F., Grant J.M. et al. // *CanCER Treatment Reports*. - № 1. - P. 19-23.

36. Rubin W. // *Arch Otolaryngol*. - 1973. - Vol. 97. - P. 135-138.

37. Rybak L.P. // *Aim. Rev. Parmacol. Toxicol*. - 1986. - Vol. 26. - P. 79-99.

38. Schwabe H.R., Helman R., Mathew M. et al. // *Dutch Med Wochenschr*. - 1992. - Vol. 24. - №4. - P. 121-126.

39. Waters O.S., Ahmad M., Katsarkas A. et al. // *Ear Hear*. - 1991. - Vol. 12. - №2. - P. 91-102.

## Анти-В-клеточная терапия - новый рубеж в лечении ревматоидного артрита

А.В.Гордеев, И.В.Пожаров

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неуклонно прогрессирующим деструктивным поражением суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений.

По данным Всемирной организации здравоохранения, РА уже давно превратился из медицинской в социально-экономическую проблему XXI века. Основанием для подобного вывода послужили следующие факты.

Ревматоидный артрит — широко распространенное заболевание. Им страдает более 1% населения Земли [1]. Через 12—15 лет от начала заболевания примерно 70% пациентов теряют трудоспособность, а треть становится полными инвалидами [19]. При этом 75% больных становятся инвалидами в допенсионном возрасте — женщины до 44 лет, а мужчины до 49 лет. Жизненный прогноз пациентов с РА столь же неблагоприятен, как и при онкологических заболеваниях (лимфогранулематоз IV стадии), инсулинзависимом сахарном диабете, инсульте и трехсосудистом поражении коронарных артерий. Средняя продолжительность жизни больных РА на 10—15 лет короче ожидаемых возрастных уровней, а 5-летняя выживаемость при системных вариантах этого заболевания не превышает 50% [17].

Абсолютно доказанным считается и другой неутешительный факт — при РА отмечено двухкратное увеличение смертности от инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с общей популяцией, и более того показатели сердечно-сосудистой летальности больных РА оказались выше, чем в такой классической группе риска, как больные сахарным диабетом. Примечательно, что увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается уже в дебюте РА, ассоциируется с тяжестью суставного синдрома и серопозитивностью по ревматоидному фактору, а не с классическими (гипертония, курение, гиперлипидемия, диабет и др.) факторами риска развития атеросклероза.

Экономический ущерб, причиняемый РА, сопоставим с затратами на лечение ишемической болезни сердца (включая операции АКШ) и опухолевых заболеваний. Так, по данным Национального института здоровья США, в 1995 году на заболевание суставов в этой стране потрачено 82,4 млрд долларов. В Западной Европе стоимость 1-го больного РА равняется 15 000 евро в год [24].

Поскольку этиология РА неизвестна — это делает невозможным проведение эффективной этиотропной терапии, нацеленной, в идеале, на излечение от страдания. Накопленные знания о механизмах развития воспаления и аутоиммунитета послужили основанием для разработки концепции ранней (не позднее трех месяцев от дебюта артрита) и агрессивной «патогенетической (базисной) терапии» — лечение цитостатическими препаратами (метотрексат, лефлюнамид, циклофосфан), пришедшими в ревматологию, в основном, из онкологии со всеми их очевидными достижениями и не менее явными недостатками.

Сегодняшний прорыв в фармакотерапии РА связан с разработкой принципиально новых групп лекарственных средств

— «биологических» агентов, механизм действия которых связан с избирательным блокированием не только медиаторов воспаления (фактор некроза опухолей альфа, интерлейкины и др.), но и с возможностью избирательно «извлекать» из иммунопатогенеза РА конкретную популяцию В-лимфоцитов — CD20+. Другими словами, в последнем случае «мишенью» терапии РА становится всего лишь один конкретный тип клеток организма.

Разработка концепции анти-В-клеточной терапии [8, 20, 22] не только существенно расширила возможности лечения РА, но и аргументированно изменила представления о патогенезе данного заболевания. Существует несколько механизмов подавления В-лимфоцитов. Наиболее пристальное внимание в настоящее время отводится использованию моноклональных анти-CD20+ антител - ритуксимаба.

Ритуксимаб (MabThera®, Hoffmann-La Roche Ltd.) — генно-инженерные химерные антитела к CD20+, содержащие человеческий IgG1Fc $\gamma$ —постоянные регионы и непостоянные легкие и тяжелые цепи мышиного анти-CD20+ (IDEC-2B8), реагирующие с человеческими CD20+. Однократное введение препарата приводит к транзиторному снижению уровня CD20+ клеток, длящееся до 6 месяцев, после чего в течение последующих 9—12 месяцев происходит нормализация уровня В-клеток.

### Теоретические предпосылки к применению анти-CD20 антител у больных РА

Несмотря на интенсивные исследования, до сих пор не определен конкретный фактор, индуцирующий воспалительный каскад в синовиальной мембране больных РА, приводящий к гиперплазии синовиоцитов, инфильтрации мононуклеарными клетками, неоангиогенезу, формированию паннуса и, в конечном итоге, разрушению суставов. Гистологическая картина хронического воспаления синовиальной мембраны обладает значительной гетерогенностью, что затрудняет интерпретацию выявленных изменений. Наиболее постоянной гистологической находкой является диффузная лимфоцитарная инфильтрация, которая в определенном проценте случаев (~10%) принимает вид организованных фолликулоподобных структур, основным компонентом которых являются активированные В-лимфоциты. Определены три основных подтипа В-клеток: дифференцированные плазматические клетки, окружающие фолликулярные структуры; зрелые CD20+ В-лимфоциты, тесно взаимодействующие с CD4+Т-хелперными клетками, и активированные В-лимфоциты, формирующие подобие герминативного центра лимфатических узлов, которые про-лиферируют в сеть фолликулярных дендритных клеток. Это позволило ряду исследователей рассматривать синовиальную мембрану больных РА в качестве третичного лимфоидного органа. Удаление В-клеток за счет связывания с анти-CD20-антителами не только само по себе предотвращает образование герминативных центров, но также тормозит В-клеточное программирование стромальных клеток