

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнберг С. Неотложная урология. — М.: Московский рабочий, 1997. — 48 с.
2. Герасимович Г.И. Пиелонефрит беременных // Здравоохранение. — 2000. — № 4. — С. 30-34.
3. Довлатян А.А., Кабасов А.В. Острый пиелонефрит при сахарном диабете. // Урология. — 2003. — №3. — 20 с.
4. Жестовская СИ., Евдокимова Е.Ю., Андрейчиков А.В. Материалы конгресса РАДИОЛОГИЯ 2007 <http://www.Acustik.ru> Ультразвуковое мониторирование у больных острым пиелонефритом.
5. Лопаткин Н.А., Шабал А.Л. Урологические заболевания почек у женщин. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
6. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии // РМЖ. — 1997. — Т.5. №24. — С.1579-1588.
7. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Патофизиологические особенности лечения уросепсиса у больных с острым гнойным пиелонефритом. // Клиническая антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т.1. — №3. — С.
8. Новиков Ю.В., Шорманов С. В., Шорманов И. С. Почки и их сосудистая система в условиях нарушения притока артериальной крови. // Урология. — 2006. — №3. — 44с.
9. Новиков Ю.В., Шорманов С. В., Шорманов И. С. // Состояние сосудистого русла почек в условиях хронического нарушения оттока венозной крови. // Урология. — 2006. — №5. — 84с.
10. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей: в 2-х томах / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 1995. — Т. 2. — 416 с.
11. Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат Т.С. и др. Пиелонефрит. — Киев: Здоров'я, 1989. — 272 с.
12. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. — М.: Медицина, 1985. — 320с.
13. Ходырева Л.А., Мудрая И.С. Изменения давления в лоханке почки при остром и хроническом течении пиелонефрита. — // Урология. — 2006. — №6. — 56с.
14. Юдин Я.Б., Прокопенко Ю.Д., Вальтфогель И.В. // Острые гнойные заболевания почек у детей. — Кемерово: 1991. — 8с.
15. Яненко Э.К., Ступак Н.В., Мудрая И.С., Сафаров Р.М., Кирпатовский В.И. Роль уровня обструкции в нарушении уродинамики верхних мочевых путей при осложнениях мочекаменной болезни. // Урология. — 2004. — №3. — 3с.
16. Журавлев В.Н., Франк М.А., Шамуратов Р.Ш. Роль госпитальной инфекции в развитии гнойно-деструктивных форм острого гнойного пиелонефрита. // Эффективная фармакология в урологии. — 2007. — №1. — С. 38.
17. Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей; комментарии к возможности практического использования в России. // Эффективная фармакология в урологии. — 2007. — №1. — С. 18.
18. Walsh P.C. Campbell's urology Eighth Edition, volume 1 536p.

© АНТИПОВА О.В., ЗЛОБИНА Т.И., МЕНЬШИКОВА Л.В., КАЛЯГИН А.Н., ТРЕСКОВА М.С. — 2008

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПО ДАННЫМ ИРКУТСКОГО ГОРОДСКОГО РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

О.В. Антипова, Т.И. Злобина, Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин, М.С. Трескова
(МУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк, Иркутский городской ревматологический центр, зав. — Т.И. Злобина; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. В статье обобщён опыт использования препарата моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаба) в лечении 21 больного с ревматоидным артритом. Показана статистически значимая положительная динамика ключевых параметров, используемых для оценки эффективности лечения таких больных (утренняя скованность, число болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния больных по визуальной-аналоговой шкале, СОЭ, индекс DAS). Представлен клинический пример рентгенологически подтверждённого обратного развития проявлений ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ритуксимаб, моноклональные антитела к В-лимфоцитам, ревматоидный артрит, Иркутский городской ревматологический центр, клиническое наблюдение.

Адрес для переписки: 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Иркутский городской ревматологический центр МУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска», Антипова Ольга Валентиновна — врач-ревматолог. Тел. (3952) 224891.

Биологические методы лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний, основаны на взаимодействии препаратов с ключевыми механизмами развития болезни, представляют собой новый тип патогенетической терапии в ревматологии.

Ритуксимаб (мабтера) представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого и мышиного белка. Оно направлено против антигена CD20, находящегося на поверхности зрелых В-клеток, но не на развивающихся в них плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. Применение ритуксимаба приводит

к резкому снижению на длительный срок популяции в-клеток; количество же вырабатываемых антител плазматических клеток существенно не изменяется [1].

В 2006 году ритуксимаб зарегистрирован в США, странах Европейского Союза и Российской Федерации в качестве средства, предназначенного для терапии ревматоидного артрита (РА). Эффективность и безопасность ритуксимаба в лечении РА была доказана в нескольких мультицентровых исследованиях [2].

Целью нашего исследования является оценить эффективность ритуксимаба у больных РА, получавших лечение в Иркутском городском ревматологическом центре.

Материалы и методы

В Иркутском городском ревматологическом центре начато применение ритуксимаба у больных РА приходится на декабрь 2006 года.

В исследование включены 21 больной с верифицированным диагнозом РА (критерии ARA, 1984), среди которых 19 женщин и 2 мужчины. Средний возраст составил ($M \pm SD$) $48,7 \pm 8,6$ лет. Средняя продолжительность болезни до момента начала терапии — $8,8 \pm 2,6$ лет. Это больные со второй и третьей рентгенологической стадией РА (6 больных имеют 2 стадию и 15 — 3, средняя стадия $2,67 \pm 0,48$). Серопозитивными по ревматоидному фактору были 15 (71,4%) больных. У всех больных отмечена 2-3 степень активности РА по традиционной оценке.

Среднее количество применяемых ранее базисных препаратов составило $2,1 \pm 0,4$. Системные глюкокортикостероиды получали 4 (19,0%) пациента из 21 на момент начала лечения в дозе 10 мг/сут. Ранее лечились инфликсимабом 4 (19,0%) больных, данный препарат был отменен у одной по экономическим причинам, а у 3 — из-за отсутствия эффекта.

Критерии включения в исследование: отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии базисными препаратами, плохая переносимость базисных препаратов, постоянное применение глюкокортикостероидов для купирования активности заболевания.

Критерии исключения: больные никогда не получавшие базисных препаратов в полной терапевтической дозе, тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С), беременность и лактация, хроническая сердечная недостаточность 3 и 4 функционального класса.

Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 1000 мг в условиях стационара ревматологического центра. Перед инфузией всем пациентам вводился метипред 250 мг внутривенно. Как монотерапию ритуксимаб не применяли: 13 больных получали метотрексат, 4 — лефлунамид, 2 — комбинацию метотрексата и лефлунамида, у 1 — за период лечения метотрексат заменен на лефлунамид из-за плохой переносимости первого, у 1 за период наблюдения базисная терапия лефлунамидом усилена присоединением метотрексата.

У 9 больных истекает годичный срок от начала лечения ритуксимабом, они получили 1 курс терапии, 9 — получили по 2 курса (интервалы между курсами 24-39 недель) ритуксимабом, 3 — получили по одной инфузии и лечение прекращено из-за нежелательных явлений.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по числу болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), по уровню DAS, продолжительности утренней скованности и СОЭ. Оценку указанных показателей осуществляли на момент начала исследования и через 16, 24 и 48 недель от начала лечения. Определяли эффективность терапии по критериям Американской коллегии ревматологов [1].

Данные о результатах исследований представляли в виде средних (M) и стандартных ошибок (SD), а также в виде средних (M) и 10-го и 90-го персентиля. Статистическую обработку результатов выполняли в статистическом пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999) с помощью непараметрического метода для оценки трёх и более зависимых групп Фридмана ANOVA и конкордации Кендалла. Данный критерий позволяет сопоставлять значения признаков на различных этапах динамического наблюдения [1]. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

У всех больных после двух инфузий ритуксимаба на 16 неделе зарегистрирована значимая положительная динамика: ЧПС, ЧБС, продолжительности утренней скованности, СОЭ (табл. 1). Позитивная динамика отмечена также и показателей качества жизни, которые определялись по опроснику HAQ. Улучшение состояния сохранялось до 24 недели и возросло после второго цикла лечения.

Среди больных, у которых терапия была отменена из-за нежелательных явлений 2 пациентки отметили улучшение к 24 недели на 70 и 50%. У прошедшей 1 курс пациентки улучшение к концу года отмечено на 50%, у прошедшей 1 инфузию — на 20%.

Среди получавших терапию у 1 человека отменен прием преднизолона, у 3 — снизили дозу до 7,5-3,75 мг/с, у 2 — сохранялась потребность только во внутрисуставном введении глюкокортикостероидов, 10 — отказались от постоянного приема НПВП.

Среди всех получавших терапию 3 прекратили лечение из-за развившихся побочных действий препарата: у 2 пациенток во время первой инфузии зарегистрирована инфузионная реакция, которая была оценена как среднетяжелая, у 1 — после первой инфузии выявлена протеинурия, которая сохраняется на протяжении 24 недель. Далее лечение у этих пациентов не проводилось. Однако даже у этих пациентов осуществлялся мониторинг активности РА.

По организационным причинам получила только один курс терапии (2 инфузии по 1000 мг) 1 больная. За период наблюдения 1 больная умерла от заболевания не связанного с лечением ритуксимабом. Она страдала плохо корригируемой артериальной гипертензией. У неё возник геморрагический инсульт через 2,5 месяца после первого курса приёма препарата.

Приводим собственное клиническое наблюдение лечения больного ревматоидным артритом с использованием ритуксимаба. Больной Ч.Ю.В, 46 лет, болен 5 лет, с 41 года, дебют с болей в плечевых суставах, позже — артралгии в проксимальных межфаланговых суставах кистей, а затем артриты в них и проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов,

постепенно произошло вовлечение коленных, локтевых суставов, позже — артриты плюснефаланговых суставов стоп. В 2003 году в Иркутском городском ревматологическом центре выставлен диагноз Ревматоидный артрит. В 2004-2005 годах (в течение 1 года) в качестве базисной терапии принимал сульфасалазин 2,0 г/сут., препарат был отменен ввиду неэффективности. С марта 2005

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения ритуксимабом М (10-й и 90-й персентиля)

Параметр	Исходные (n=21)	16неделя (n=17)	24недели (n=14)	48неделя (n=6)	p*
Утренняя скованность, мин	190,7 (120; 480)	20,3 (0;60)	21,3 (0;60)	35,0 (0; 120)	<0,008
ЧПС	9,3 (5; 16)	0,9 (0; 2)	2,4 (0; 6)	0,8 (0; 2)	<0,002
ЧБС	12,1 (7; 17)	3,0 (0; 6)	3,6 (1; 8)	4,3 (3; 6)	<0,002
Тяжесть состояния по 100 мм ВАШ, мм	61,9 (50; 70)	21,5 (10; 30)	24,7 (10; 40)	21,7 (10; 30)	<0,005
СОЭ, мм/ч	40,2 (26; 57)	20,1 (10; 30)	20,5 (10; 37)	18,3 (10; 32)	<0,012
DAS	6,1 (5,0; 7,5)	3,1 (2,0; 4,0)	3,6 (2,4; 5,5)	3,2 (2,5; 3,6)	<0,003

* — использован метод Фридмана ANOVA и конкордация Кендалла.

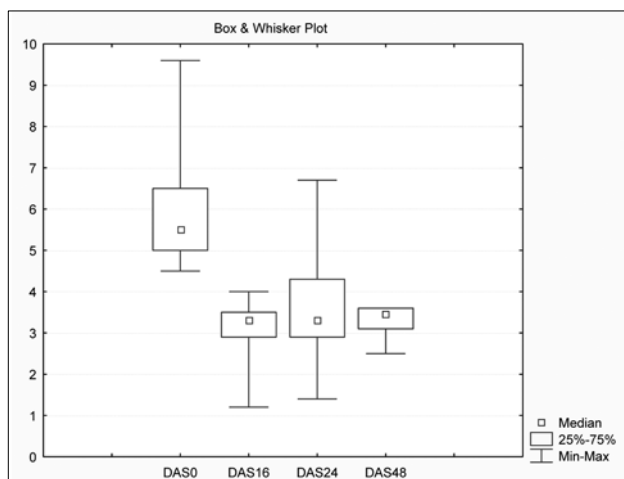


Рис. 1. Динамика индекса DAS.

года (на протяжении 5 лет) принимает метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед., в 2006 году в связи с неэффективностью доза увеличена до 12,5-15,0 мг/нед. (на протяжении больше чем 6 месяцев), без значительного эффекта, затем снизил до 10 мг/нед. из-за плохой переносимости большой дозы. Течение болезни прогрессирующее, артриты рецидивировали, сформировалась сгибательная контрактура в левом локтевом суставе, сохранялась лабораторная активность болезни, постоянно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — нимесулид в дозе 200 мг/сут. Больному была оформлена 3 группа инвалидности. В августе 2007 года, учитывая прогрессирующее течение болезни, отсутствие эффекта от длительного приема монотерапии метотрексатом, решено добавить к лечению биологический препарат — ритуксимаб в дозе 1000 мг на 1 инфузию, всего 2 инфузии через 2 недели. На момент визита к врачу в августе 2007 года — показатели активности болезни были следующими: число болезненных суставов (ЧБС) — 10, число припухших суставов (ЧПС) — 5, индекс DAS28 — 5,0, утренняя скованность — 120 мин, оценка боли пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — 50 мм, общая оценка тяжести состояния врачом по ВАШ — 50 мм, общая оценка тяжести состояния пациентом по ВАШ — 50 мм, HAQ — 12, данные лабораторных исследований — СОЭ 35 мм/ч, ревматоидный фактор — 10,0 МЕ/л, С-реактивный белок — 1,5 мг/дл, IgM — 169, IgA — 261, IgG — 1125 мг/дл. В августе 2007 года больной получил две инфузии ритуксимаба через 2 недели в дозе 1000 мг на 1 инфузию. Уже через 2 недели

после проведения первой инфузии — лабораторные показатели снизились — СОЭ 5 мм/ч, С-реактивный белок — 0,7 мг/дл. Больной прекратил прием НПВП. При следующем визите пациента (декабрь 2007 года) — показатели активности болезни были следующими: ЧБС — 2, ЧПС — 2, DAS28 — 2,9, ACR 70, утренняя скованность 0 мин, оценка боли пациентом по ВАШ — 10 мм, общая оценка тяжести состояния врачом по ВАШ — 10 мм, общая оценка тяжести состояния пациентом по ВАШ — 20 мм, HAQ — 7, данные лабораторных исследований — СОЭ — 10 мм/ч, ревматоидный фактор — 23,0 МЕ/л, С-реактивный белок — 0,17 мг/л, IgM — 165, IgA — 261, IgG — 1064 мг/дл. Больной по-прежнему не принимал НПВП, только метотрексат 10 мг в неделю. В январе 2008 года клинико-лабораторные показатели, отражающие активность болезни сохранялись на прежнем уровне. В апреле 2008 года при очередном визите к врачу — больной предъявляет жалобы на боли в плюснефаланговых суставах стоп. Прошла контрактура в левом локтевом суставе. Рентгенологически за последний год не отмечено прогрессирование болезни. Показатели активности болезни — ЧБС — 8, ЧПС — 4, DAS28 — 3,7, утренняя скованности нет, оценка боли пациентом по ВАШ — 40 мм, общая оценка тяжести состояния врачом по ВАШ — 40 мм, общая оценка тяжести состояния пациентом по ВАШ — 40 мм, лабораторные показатели — СОЭ — 4 мм/ч, ревматоидный фактор — 18,0 МЕ/л, IgM — 148, IgA — 237, IgG — 1015 мг/дл. Диагноз больного на момент осмотра: Ревматоидный артрит, полиартрит, серонегативный вариант, активность 2 степени (DAS28=3,7), стадия 2, функциональная недостаточность 2 степени.

В приведенном наблюдении на фоне лечения ритуксимабом у больного снизилась активность болезни, что позволило ему отменить НПВП, улучшить качество жизни, сохранить работоспособность. Учитывая то, что у больного сохраняется существенная остаточная активность заболевания (DAS28 > 3,2), нет полной ремиссии, планируется повторный курс лечения ритуксимабом на май 2008 года.

Таким образом, по данным нашего анализа, ритуксимаб является высоко эффективным препаратом при лечении РА у пациентов с высокой степенью активности с различной давностью заболевания. Положительный эффект отмечен даже у тех пациентов кому проведен не полный курс лечения по различным причинам в том числе из-за нежелательных явлений.

THE EXPERIENCE OF RITUXIMAB APPLICATION IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE DATA OF IRKUTSK MUNICIPAL RHEUMATOLOGIC CENTER

O.V. Antipova, T.I. Zlobina, L.V. Menjshikova, A.N. Kalyagin, M.S. Treskova
(Clinical Hospital №1 Irkutsk; Irkutsk Municipal Rheumatological Center;
Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies; Irkutsk State Medical University)

The experience of application of the preparation of monoclonal antibodies to β -lymphocytes (rituximab) in the treatment of 21 patients with rheumatoid arthritis has been generalized in article. There has been shown statistically significant posoyove dynamics of the key parameters using for the estimation of treatment effectiveness of such patients. The clinical example of roentgenologically confirmed reverse development of rheumatoid arthritis manifestations has been presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР, 2005. — 420 с.
2. Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб. // Материалы международной научной конференции «Современные проблемы ревматологии», посвящённой юбилею профессора Ю.А. Горяева. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №7. — С. 11-16.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — М., 2007. — 180 с.
5. Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P., et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 143-150.