

рение 3 степени. Артериальная гипертензия 2ст., риск 4.

Антибактериальная терапия: с 21 по 23.03.2010 г. – цефтриаксон (2,0 х 2 раза в сутки); с 24 по 31.03.2010 г. – сульперазон (2,0 х 2 раза в сутки); с 1 по 11.04.2010 г. – меронем 1,0 х 2-3 раза в сутки; со 02 по 06.03.2010 г. – каспифунгин (первые двое суток 0,75, в последующие дни по 0,5 в сутки); с 03 по 07.04.2010 г. – зивокс (0,6 в сутки); с 08 по 11.04.2010 г. – ванкомицин (0,5 х 2 раза в сутки); с 12 по 15.04.2010 г. – флюкостат (0,8 мг х 1 раз в сутки).

Из лаважной жидкости, собранной 5.04.2010 г., выделена микробная ассоциация: *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida krusei*. Культуры *K. pneumoniae*, выделенные от обоих больных, имели идентичный профиль антибиотикограммы и характеризовались множественной устойчивостью (табл. 1). Культуры были чувствительны лишь к одному из 30 тестированных препаратов – имипенему (группа карбопенемов) и умеренно чувствительны к амикацину и цефотетану. Оба изолята продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Среди клебсиелл от амбулаторных больных изолятов с такой степенью устойчивости мы не наблюдали (табл. 1); только 8% изолятов продуцировали БЛРС. По данным мультицентровых исследований, проведенных в России [3], резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций существенно повысилась за последние годы; 81,4% госпитальных изолятов клебсиелл были продуцентами БЛРС. Культура *S. aureus*, выделенная от больного С., также характеризовалась множественной лекарственной устойчивостью, в том числе к оксациллину. Культура *S. krusei* из ассоциации была чувствительна к нистатину и клотримазолу и устойчива к кетоконазолу, интраконазолу, амфотерицину В, флюконазо-

лу. Больные не были обследованы на ВИЧ.

Таким образом, выделение идентичных культур *K. pneumoniae*, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов, от двух разных больных, которые одновременно находились в одной палате, развитие у них гнойного эндобронхита через 4 суток после поступления в стационар и через 1-2 суток после операций и перевода на ИВЛ указывают на инфицирование агрессивным госпитальным штаммом. Больные умерли на 13-е и 25-е сутки после поступления в стационар на фоне общего тяжелого состояния, перенесенных операций и гнойно-септических осложнений со стороны бронхов, легких и брюшной полости. Патолого-анатомическая картина у одного больного соответствует клебсиеллезной пневмонии [3,4]. У второго больного гнойно-септические осложнения были ассоциированы, как минимум, с двумя полирезистентными условно-патогенными бактериями и грибковой микрофлорой. Материал для бактериологического исследования у одного из больных был взят в терминальной стадии болезни за сутки до смерти. У второго больного результаты определения чувствительности микрофлоры были готовы за неделю до смерти. От появления первых признаков инфекционно-воспалительного процесса в бронхах у больных, которые находились на ИВЛ, до их смерти прошло 9 и 20 суток, соответственно. При раннем микробиологическом обследовании можно было бы своевременно скорректировать антибактериальную терапию. Использование возможностей современной бактериологической лаборатории особенно показано для больных, находящихся на ИВЛ, так как материал для анализа у них может быть получен при первых признаках эндобронхита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации Минздрава РСФСР от 19.12.1991 г. «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии». – М., 1991. – 16 с.
2. Решедько Г.К., Рябикова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбу-

дителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008 – Т. 10, №2 – С.96-112.

3. Цинзерлинг В.А. Клебсиеллезные пневмонии в настоящее время // Архив патологии. – 1991. – №9. – С.22-27.

4. Цинзерлинг В.А. Современные инфекции, патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб., 1993. – С.132-235.

Информация об авторах: 664003, г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел. (3952) 23-48-06, Коган Галина Юрьевна – заведующая ЦЛД ИГМУ; Ботвинкин Александр Дмитриевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Карноухова Ольга Геннадьевна – доцент, к.б.н.; Свистунов Владимир Владимирович – заведующий отделением, к.м.н.; Фалеева Анна Юрьевна – эпидемиолог.

© БЕЛОЗЕРЦЕВА Л.В., ЩАДНЕВА С.И., КОСТРОЧЕНКО Л.М., КАЛЯГИН А.Н. – 2010

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Л.В. Белозерцева¹, С.И. Щаднева¹, Л.М. Костроченко¹, А.Н. Калягин²

(¹Краевая клиническая больница, г. Чита, гл. врач – к.м.н. И.Д. Лиханов, ревматологическое отделение, зав. – Л.В. Белозерцева, ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Представлены обзор литературы и клиническое наблюдение применения для лечения больной системной красной волчанкой генноинженерного блокатора В-лимфоцитов – ритуксимаба. Применение препарата позволило корригировать тромбоцитопению на фоне заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопения, ритуксимаб, лечение.

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF RITUXIMAB IN AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA ON THE BACKGROUND OF SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS

L.V. Belozertseva¹, S.I. Shchadneva¹, L.M. Kostrochenko¹, A.N. Kalyagin²

(¹Chita Regional Clinical Hospital; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The review of the literature and clinical supervision of application of genetic engineering biological blockers B cells – rituximab for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus are presented. The application of preparation allowed to correct thrombocytopenia on the background of the disease.

Key words: system lupus erythematosus, autoimmune thrombocytopenia, rituximab, treatment.

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее распространенных и тяжелых системных заболеваний соединительной ткани. В последние годы, благодаря

применению современных методов терапии (пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками), гидроксихлорохина, экстракорпорального очищения крови и т.д.

выживаемость больных серьёзным образом увеличилась. Однако по-прежнему сохраняется когорта больных, в ведении которых наблюдаются терапевтические неудачи.

В настоящее время известно, что В-лимфоциты имеют существенное значение в патогенезе СКВ [14]. Они являются предшественниками клеток-продуцентов аутоантител, а также регуляторами активности Т-лимфоцитов, дендритных клеток, секретирующих цитокины, и других иммунокомпетентных клеток, а также антиген-презентирующими клетками [11,15]. При СКВ В-лимфоциты имеют свои особенности: более чувствительны к стимулирующим эффектам цитокинов, более настроены на поликлональную активацию под влиянием различных стимулов [10]. Одновременно с этим при СКВ взаимодействие Т- и В-лимфоцитов посредством ко-стимуляции молекул генерируется антиапоптотический сигнал, что ведёт к увеличению числа аутореактивных В-лимфоцитов, продуцирующих патогенные аутоантитела [13].

Эти данные патогенеза способствовали применению антител к В-лимфоцитов в терапии больных СКВ [9]. Ритуксимаб является первым препаратом, представляющим химерные моноклональные антитела к CD20-антигену, который был создан и зарегистрирован для проведения анти-В-клеточной терапии. В настоящее время препарат зарегистрирован и широко применяется при ревматоидном артрите [7,8], продемонстрировав высокую клиническую эффективность. Имеются данные о возможностях применения этого препарата и в ведении больных с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматическими (СКВ, болезнь Шёгрена, АНЦА-ассоциированные васкулиты, криоглобулин-немигический васкулит, антифосфолипидный синдром, воспалительные миопатии, системная склеродермия) и неревматическими (идиопатическая тромбоцитопения, болезнь холодовых агглютининов, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Гийена-Барре, хроническая иммунная полинейропатия и другие нейропатии, пузырчатка, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, болезнь Аддисона, мембранозная нефропатия, миастения) [4,5].

В работе Ng и соавт. (2006) продемонстрирована эффективность при СКВ не только первого, но и повторных циклов терапии ритуксимабом, назначавшихся в связи с рецидивами заболевания. При этом каждый цикл состоял из двух инфузий по 1000 мг каждая с 2-хнедельным интервалом между инфузиями. Медиана эффективности цикла терапии составила 13 месяцев, что превосходит период отсутствия В-клеток в периферической крови (медиана – 6 месяцев) [12].

При СКВ продемонстрирована высокая эффективность применения ритуксимаба при волчаночном нефрите [6,7,8].

В. Terrier и соавт. представили результаты наиболее крупного открытого исследования ритуксимаба при СКВ в рамках регистра AIR (Autoimmunity and Rituximab). В это исследование было включено 136 больных с СКВ, наблюдавшихся в 44 клиниках Франции. Лечение ритуксимабом было эффективно у 71% больных (динамика индекса SLEDAI), получавших как монотерапию, так и комбинированную терапию. Улучшение суставных, кожных, почечных и гематологических проявлений отмечено соответственно у 72; 70; 74 и 88% больных. У 41% больных, «ответивших» на лечение, имело место обострение болезни, которое у большинства из них (91%) успешно купировалось повторным курсом ритуксимаба. Тяжелые инфекционные осложнения имели место у 9% больных (обычно в течение 3 мес. после курса ритуксимаба). Летальный исход был у 5 больных, в 3 случаях он был связан с инфекцией, в 2 – с тяжестью заболевания [16]. Положительная динамика одного или более клинических проявлений СКВ отмечена у 91% больных (из 188), снижение активности волчаночного нефрита – также у 91% больных (из 103). Частота побочных эффектов составила 23%, с преобладанием инфекционных осложнений (19%) [4].

Имеются основания предполагать эффективность применения ритуксимаба при гематологических синдромах при СКВ. Представляем собственное клиническое наблюдение использованием ритуксимаба при аутоиммунной тромбоцитопении при СКВ.

Больная З. находилась на обследовании и лечении в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы с 26.07.2010 по 13.08.2010 г. При поступлении: Жалобы на кровоточивость десен, обильные длительные менструальные кровотечения, появление синяков на коже туловища и

конечностей, повышение температуры тела до 38°C, периодические головные боли, общую слабость.

Из анамнеза было установлено, что с начала 2009 г. периодически полиартрит, петехиальная сыпь. Осенью 2009 г. боли и отек суставов, с середины января 2010 г. – петехиальная сыпь на коже голеней, 21.01.2010 г. – носовое кровотечение, 28.01.2010 г. – обильное менструальное кровотечение, 30.01.2010 г. – некупирующееся носовое кровотечение. Вызвана скорая медицинская помощь, которая доставила больную в Краевую клиническую больницу, госпитализирована в ЛОР-отделение, но, учитывая тромбоцитопению до $3 \times 10^9/\text{л}$, переведена в гематологическое отделение. Получала ГКС – преднизолон 30 мг/сут., препараты железа, антибиотик с улучшением. Учитывая появление дерматита по типу «бабочки», тромбоцитопению (до $3 \times 10^9/\text{л}$), анемию, вероятно, смешанного характера – аутоиммунную, постгеморрагическую с Hb 108 г/л, слабopоложительные антитела к нативной ДНК, ассоциированной с СКВ, положительный АНФ, преходящий полиартрит (периодически возникающие и самостоятельно проходящие боли, отечность мелких и крупных суставов), изменение характера со слов родственников, что может быть началом васкулита головного мозга, увеличение СОЭ до 45 мм/ч, был выставлен диагноз СКВ. Кроме того, по УЗИ от января 2010 г. определялась умеренная гепатоспленомегалия, в динамике на фоне лечения ГКС – размеры печени и селезенки в норме.

В феврале 2010 г. при плановой госпитализации больной геморрагического синдрома нет. В анализе крови эр. $4,07 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 129 г/л, L $13,2 \times 10^9/\text{л}$, тр. $172 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 14 мм/ч. Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1, 500 мг №2 в/в, преднизолон per os 30 мг/сут.

В марте 2010 г. нормализация уровня гемоглобина, лейкоцитов, уровень тр. $194 \times 10^9/\text{л}$. Антинуклеарные антитела положительные 1,7 (норма менее 1,0). Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1 в/в кап, преднизолон per os 30 мг/сут со снижением дозы.

У больной в мае 2010 г. отмечается умеренная тромбоцитопения до $99 \times 10^9/\text{л}$, умеренная лейкопения до $2,1 \times 10^9/\text{л}$. Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1 в/в кап преднизолон per os 20 мг/сут. На фоне проводимого лечения сохраняется умеренная тромбоцитопения и лейкопения, СОЭ до 16 мм/ч, геморрагический синдром на коже купирован.

В июне тромбоциты крови $157 \times 10^9/\text{л}$. Обследовалась у гематолога для исключения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, СКВ не исключена. Рекомендовалось постепенное снижение дозы преднизолона.

С 19.07.2010 г. на фоне снижения дозы преднизолона возникли обильные тентисы, геморрагический синдром на коже, десневые кровотечения, повышение температуры тела до 37,5-38,0°C. Доза преднизолона увеличена до 45 мг/сут. Осмотрена гематологом, выставлен диагноз: Иммунная вторичная тромбоцитопения на фоне СКВ, обострение. Госпитализирована в ревматологию Краевой клинической больницы 26.07.2010 г. Выявлена выраженная тромбоцитопения до $3,3 \times 10^9/\text{л}$. Доза преднизолона per os увеличена до 60 мг/сут, проведена пульс-терапия преднизолоном 1000мг+1000мг+500мг в/в кап, с целью коррекции ДВС-синдрома проводилось переливание свежезамороженной плазмы. Уровень тромбоцитов повысился до $42 \times 10^9/\text{л}$, но ситуация оставалась нестабильной.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое, положение активное, сознание ясное. Окраска кожи бледно-розовая, синяки на коже конечностей, живота, груди, спины, гиперемия щек, влажность кожи обычная. Кровоточивость десен. Подкожно-жировая клетчатка чрезмерная, синдром Иценко-Кушинга. Рост – 155 см., масса тела – 60 кг. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы безболезненные. Объем активных и пассивных движений в суставах полный, отеков нет. Форма грудной клетки нормостеническая. Перкуторный звук легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не определяется. Прекардиальная область не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в типичном месте, локализованный. Границы относительной тупости: правая по краю грудины в IV межреберье, левая в V межреберье на 2 см кнутри от срединно-ключичной линии, верхняя в III межреберье по окологрудной линии. Тоны сердца ясные, ритм правильный, 76/мин. Пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения, напряжения. АД – 130/80 мм рт.ст. Язык влажный. Живот

мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9-8-7 см. Поколачивание по косто-вертебральным углам безболезненно.

Проведен консилиум ревматологов с гематологами 27.07.2010 г., решено начать лечение мабтерой в дозе 500,0 в/в кап №2 с интервалом в неделю. После проведения данной терапии геморрагический синдром полностью купирован, уровень тромбоцитов 232-260х10⁹/л.

Общий анализ мочи и проба Нечипоренко от 05.08.2010 г. без патологии. В биохимических анализах отклонений в уровне сахара, мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз, общего белка, α-амилазы не выявлено. Антитела к кардиолипину G, M, к двухпочечной ДНК отрицательны, LE-клетки не обнаружены, антинуклеарные антитела от 27.03.2008 г. положительны (1,7, норма менее 1,0).

Рентгенография грудной клетки: без костной патологии, лёгкие без очагов и инфильтрации. Корни, легочный рисунок умеренно уплотнены и полнокровны, синусы свободные. Средостение не смещено.

ЭхоКГ от 04.03.2010 г. левое предсердие – 34х20 мм, правое

предсердие – 30х25 мм, правый желудочек КДР – 21 мм, левый желудочек КДР – 41 мм, КСР – 27 мм, КДО – 74 мл, КСО – 27 мл, ударный объём – 47 мл, межжелудочковая перегородка – 10 мм, задняя стенка левого желудочка – 9 мм, фракция выброса – 63%, систолическое укорочение 34%, аорта – 22 мм, тахДЛА – 16 мм рт.ст. СДЛА – 15 мм рт.ст. Заключение: ЭхоКГ-картина без отклонения от нормы.

Клинический диагноз: СКВ, активность I степени, подострое течение. Дерматит. Полиартралгии. Дерматит. Анемия сложного генеза (аутоиммунная, постгеморрагическая) легкой степени. Аутоиммунная тромбоцитопения тяжелой степени. Меноррагии, десневые кровотечения.

Таким образом, результаты применения ритуксимаба у больной с рефрактерной к глюкокортикостероидной терапии аутоиммунной тромбоцитопенией на фоне СКВ показали возможность индуцировать клинко-лабораторную ремиссию. Не смотря на то, что ритуксимаб не зарегистрирован нигде в мире для лечения больных СКВ, имеются убедительные данные о перспективности его применения у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова О.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В. и др. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита по данным Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 78, №3. – С.106-108.
2. Антипова О.В., Калягин А.Н., Злобина Т.И., Сафонова О.Э. Однократное введение ритуксимаба – результаты двухлетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.113.
3. Меньшикова Л.В., Антипова О.В., Злобина Т.И. и др. Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших инфликсимаб // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.104.
4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Ананьева Л.П. и др. Ритуксимаб: прогресс в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний. // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.3-10.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. – М., 2007. – 180 с.
6. Соловьев С.К., Торгашева А.В., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой. Собственные результаты // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.52-59.
7. Торгашева А.В., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4. – С.14-26.
8. Торгашева А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Анти-В-клеточная терапия при системной красной волчанке по ре-
- зультатам пилотных и рандомизированных клинических испытаний // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.41-52.
9. Grammer A.C., Lipsky P.E. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus // Arthr Res Ther. – 2003. – Vol. 5 (S4). – P.22-27.
10. Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J., et al. Elevated levels of endogenous IL6 in SLE. A putative role in pathogenesis // J. Immunology. – 1991. – Vol. 147. – P.117-123.
11. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity // Nat Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P.764-766.
12. Ng K.P., Leandro M.J., Edwards J.C., et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P.942-945.
13. Rathmell J.C., Fornier S., Weintraub B.C., et al. Repression of B7.2 on self-reactive B cells is essential to prevent proliferation and allow Fas-mediated deletion by CD4+ T cell // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 188. – P.651-659.
14. Renaudineau Y., Pers J.O., Bendaoud B., et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus // Autoimmun Rev. – 2004. – Vol. 3. – P.516-523.
15. Rivera A., Chen C.C., Ron N., et al. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cell are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentration // Int. Immunol. – 2001. – Vol. 13. – P.1583-1593.
16. Terrier B., Amoura Z., Ravaud P., et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus. Results from 136 patients from the French autoimmunity and Rituximab registry // Arthr Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P.2458-2466.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru, Белозерцева Людмила Владимировна – заведующая отделением; Щаднева Снежана Игоревна – врач-ревматолог; Костроченко Людмила Михайловна – врач-ревматолог; Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе, д.м.н.

© КУПЕРТ А.Ф., КРАВЧУК Л.А., КУПЕРТ М.А. – 2010

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗНЫХ ВАГИНИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

А.Ф. Куперт, Л.А. Кравчук, М.А. Куперт

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, и.о. зав. – д.м.н., проф. П.М. Самчук)

Резюме. Проведено обследование 398 беременных и лечение флуконазолом кандидозных вагинитов у 30 беременных. Беременные получали флуконазол однократно, по 150 мг per os. Из них 2 пациентки лечились в сроке 15 и 19, 20 – в 27-36, 8 – в 37-40 недель беременности. Выявлены особенности течения заболевания и элиминации грибов на фоне получаемой терапии флуконазолом.

Ключевые слова: беременность, вагинит кандидозный, лечение.

TREATMENT OF CANDIDIASIS VAGINITIS IN PREGNANT WOMEN

A.F. Kupert, L.A. Kravchuk, M.A. Kupert
(Irkutsk State Medical University)