

Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России

Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов, Я.А. Сигидин, К.Х. Кузикянц, Л.А. Базевич, Т.И.Злобина, Р.Г. Камалова, Л.А. Князева, В.И. Мазуров, Л.В. Меньшикова, А.Э. Сизиков, Е.А. Смирнова, Н.А. Фофонова, Т.В. Шабалина, Л.М. Шкиль, Н.В. Юдина, С.С. Якушин
Предварительные результаты Российского регистра

Патология Т-клеточных иммунных реакций в течение нескольких десятилетий считается основной в развитии РА. Однако, за последние годы выяснено, что В-клетки могут участвовать в патогенезе РА не только как продуценты аутоантител (в частности, ревматоидного фактора - РФ), но и как антиген-презентирующие клетки - представляя артритогенный аутоантиген Т-клеткам. В результате Т-клетки активируются и продуцируют провоспалительные цитокины. Важная роль В-клеток в развитии ревматоидного процесса подтверждается также лечебным эффектом анти-В-клеточного препарата ритуксимаб при РА.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к молекуле CD20, находящейся на поверхности пре-В-клеток и зрелых В-клеток, но отсутствующей на стволовых клетках и на продуцентах антител - плазматических клетках. Введение препарата ритуксимаб, применяемого в течение 10 лет для лечения лимфом, приводит к быстрому и глубокому (почти до нуля) падению числа В-клеток в периферической крови, длящемуся до 6 месяцев и более.

Проведенные исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость ритуксимаба у больных с тяжелым РА, у которых предшествующая терапия MTX и блокаторами ФНО оказалась неэффективной.

В заявлении-консенсусе 2007 г. указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения блокаторами ФНО-

α, но и при наличии противопоказаний к этим средствам. Таким образом, признается, что ритуксимаб может быть первым среди биологических препаратов, назначаемых больному РА. У больных РА с сопутствующей В-клеточной лимфомой (в том числе в прошлом) ритуксимаб является препаратом выбора.

С сентября 2006 года ритуксимаб разрешен для лечения РА в России, и в апреле 2007 года был создан Российский регистр больных РА, получающих этот препарат. Данное сообщение представляет собой анализ первых результатов применения ритуксимаба в России. Мы полагаем, что наш опыт окажется полезным для ревматологов, которым предстоит работать с этим препаратом.

Материал и методы.

К настоящему времени один полный курс лечения ритуксимабом (2 инфузии) получили 42 больных РА (социальный статус больных представлен на диаграмме 1). Среди них было 38 женщин и 4 мужчины; средний возраст составил $50,1 \pm 10,4$ лет, средняя длительность заболевания - $8,5 \pm 6,2$ лет. Серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) было 39 больных (93%). II рентгенологическая стадия РА диагностирована у 15 пациентов, III - у 24 и IV - у 3. Функциональная недостаточность суставов I степени была у 2 больных, II - у 35 и III - у 5. У 35 пациентов (83%) отмечались системные проявления (диаграмма 2). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Предшествующая терапия показана на диаграмме 3.



Диаграмма 1. Социальный статус пациентов

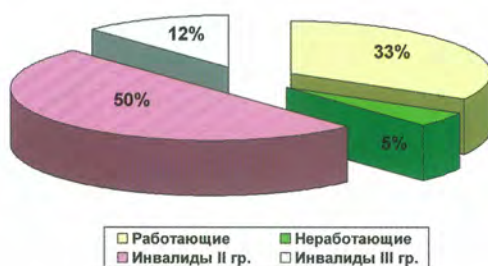


Диаграмма 2. Системные проявления РА

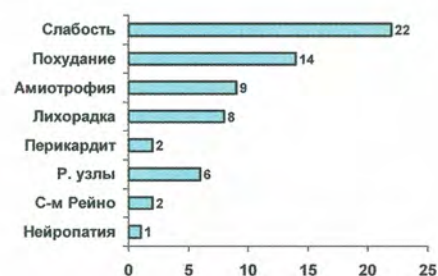


Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Выраженность боли (ВАШ*, мм.)	68,0±19,4
Утренняя скованность (мин)	220,3±217,7
Число воспаленных суставов (из 66)	15,0±12,2
Число болезненных суставов (из 68)	20,3±13,0
СОЭ, мм/час.	38,66±12,6
СРБ, мг/л	28,2 ±32,2
Оценка тяжести состояния (ВАШ, мм)	пациентом врачом
	66,1±19,4
	67,1±19,5
DAS28	6,6±0,9
Гемоглобин (г/л)	113,1±13,2
Лейкоциты (тыс. в 1 куб. мм)	8,6±8,2
Нейтрофилы (%)	67,4±15,3
Тромбоциты (тыс. в 1 куб. мм)	304,1±95,8

* Визуальная аналоговая шкала

Диаграмма 3. Предшествующая терапия

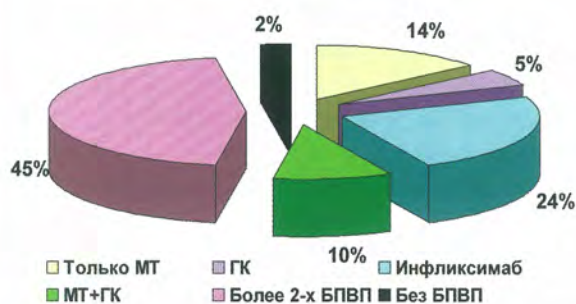


Диаграмма 4. Динамика уровня В-клеток (CD19) при лечении ритуксимабом

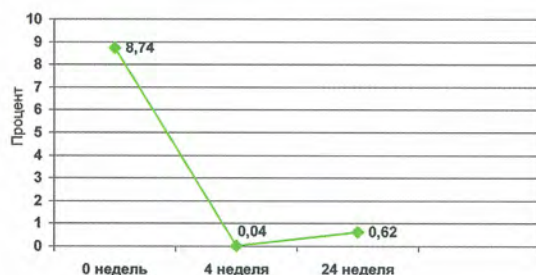


Диаграмма 5. Динамика числа воспаленных (ЧВС) и болезненных (ЧБС) суставов

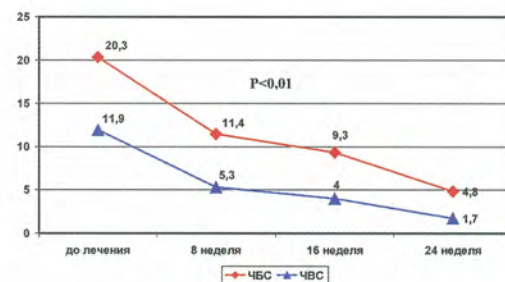


Диаграмма 6. Динамика СОЭ

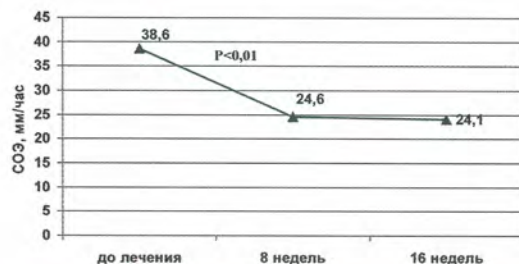
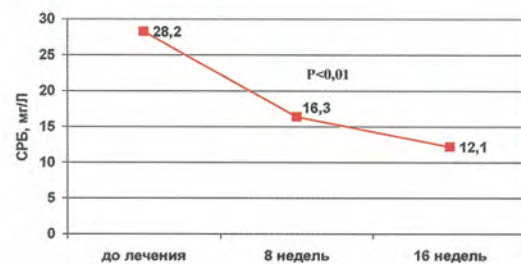


Диаграмма 7. Динамика концентрации СРБ



Конкретными показаниями к назначению ритуксимаба были: неэффективность инфликсимаба у 4 пациентов, его непереносимость у 6, неэффективность предшествующей традиционной базисной терапии у 25 (в том числе двумя и более базисными препаратами, включая метотрексат, у 22), непереносимость предшествующей базисной терапии у 5, высокая лабораторная активность у 1. Одной больной с ранним РА ритуксимаб был назначен в качестве первого базисного препарата с целью возможно более быстрого достижения ремиссии.

В качестве основного показателя лечебного эффекта ритуксимаба была избрана динамика показателя DAS28. Отдельно учитывались также уровень В-клеток (CD19+), РФ, С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов (Ig) М, А и G, стандартные гематологические показатели.

Большинству пациентов (37) ритуксимаб вводился по классической схеме: 2 внутривенных инфузии по 1000 мг с интервалом 2 недели. Перед каждым введением проводилась премедикация - 100 мг метилпреднизолона внутривенно капельно. Пять пациентов получили 2 инфузии ритуксимаба по 500 мг каждая.

Результаты и обсуждение.

Назначение ритуксимаба привело к резкому падению уровня В-клеток в периферической крови у всех больных, которым оценивался данный показатель, до очень низкого уровня, близкого к нулю; в препаратах определялись лишь единичные клетки (диаграмма 4).

В результате проведенной терапии наблюдался значительный положительный эффект, наиболее отчетливо проявившийся в динамике числа воспаленных (ЧВС) и болезненных (ЧБС) суставов. Эти показатели достоверно снизились уже к 8-й неделе. Затем они продолжали неуклонно снижаться в течение дальнейшего периода наблюдения и достигли очень низких величин к 24-й неделе (диаграмма 5).

Заметно снизились также лабораторные показатели воспалительной активности - СОЭ и СРБ (диаграммы 6 и 7). Особо следует отметить значительное и

сравнительно быстрое уменьшение титра РФ (диаграмма 8), несмотря на отсутствие достоверного снижения уровня IgM (диаграмма 9), к которому относится стандартно определяемый РФ. Это обстоятельство в некоторой степени подтверждает предположение о более выраженном разрушении ритуксимабом В-клеток, продуцирующих аутоантитела. Содержание IgA и показателей периферической крови (диаграмма 10) не претерпело изменений. В то же время уровень IgG к 16-й неделе достоверно снизился. Таким образом, нельзя полностью исключить влияние ритуксимаба на количество или функцию плазматических клеток, несмотря на то, что на них отсутствует антиген CD20.

При индивидуальной оценке эффективности терапии было отмечено постепенное нарастание положительных результатов. Так, по критерию DAS28 хороший и удовлетворительный результаты через 8 недель регистрировались у 62% больных, через 16 недель - у 86%, а через 24 недели - 100% (диаграмма 11). Относительно медленное и постепенное развитие клинического улучшения при назначении ритуксимаба соответствует гипотезе о том, что основным механизмом лечебного действия этого препарата является торможение антиген-представляющей функции В-клеток.

Обращает внимание, что эффект терапии не обнаружил параллелизма с выраженностью снижения уровня В-клеток. По-видимому, снижение их уровня само по себе еще не является достаточным условием для развития клинического улучшения при РА.

Переносимость ритуксимаба была хорошей. В основном регистрировались только инфузионные реакции в виде отека лица и заложенности носа у одного пациента, парестезий верхних дыхательных путей у 2 больных, гиперемии и зуда ушных раковин у 2, гриппоподобного синдрома у 2 пациентов. У одной больной с сердечной недостаточностью I стадии после 2-й инфузии наблюдалось усиление одышки и болей в области сердца.

Таким образом, применение ритуксимаба для лечения РА не только открыло новое направление в антиревматической биологической терапии, но и расширило



представления о патогенезе этого заболевания, подчеркнув важную роль В-клеток. Этот препарат заслуживает широкого применения при лечении тяжелых больных РА, рефрактерных к предшествующей терапии, включая блокаторы ФНО- α . Его пе-

реносимость оказалась вполне удовлетворительной.

Ближайшими задачами в исследовании ритуксимаба являются разработка показаний к проведению его повторных курсов и оценка его антидеструктивного действия.

Диаграмма 8. Динамика ревматоидного фактора

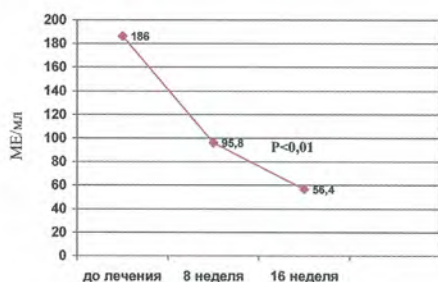


Диаграмма 9. Динамика уровня иммуноглобулинов

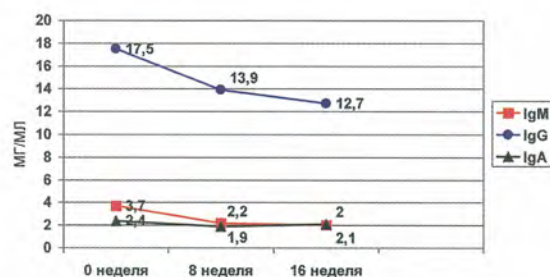


Диаграмма 10. Динамика показателей периферической крови

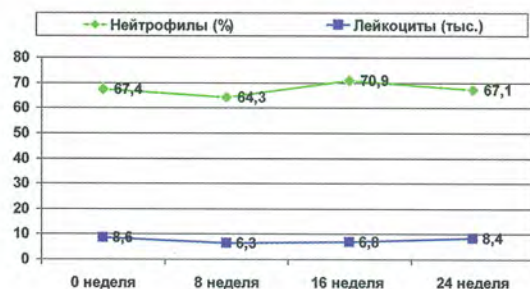


Диаграмма 11. Оценка эффективности терапии по критериям EULAR через 8 (n=34), 16 (n=14) и 24 (n=8) недели (%)

