

# Лабораторное обеспечение регистра пациентов, получающих препарат ритуксимаб (Мабтеру)

Е.Н. Александрова

В настоящее время в клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена (СШ), АНЦА-ассоциированных васкулитов, антифофсолипидного синдрома (АФС) и многих других аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, относящихся к числу наиболее распространенных и тяжелых форм патологии человека.

В основе аутоиммунитета лежит нарушение толерантности к собственным антигенам, приводящее к развитию иммунного ответа против нормальных тканей, как если бы они были чужеродными для организма. Иммунный ответ, направленный против ограниченного числа аутоантигенов, присутствующих в определенных тканях, приводит к локальному органоспецифическому воспалению, характерному для аутоиммунных эндокринопатий и заболеваний нервной системы. Иммунный ответ против множества аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белки плазмы), индуцирует генерализованное (системное) воспаление. Аутоиммунные заболевания характеризуются наличием аутореактивных лимфоцитов в пораженных тканях и циркулирующих аутоантител - иммуноглобулинов, направленных против собственных антигенов. Наряду с нарушением иммунорегуляции важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний играют генетические и внешнесредовые факторы.

Лабораторная диагностика аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний включает определение маркеров воспаления (лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, СОЭ; белки острой фазы воспаления - С-реактивный белок, сывороточный амлоидный белок А, ферритин, прокальцитонин), аутоантител (ревматоидный фактор - РФ, антитела к цик-

лическому цитрулинированному пептиду - АЦЦП, антинуклеарные антитела - АНА, антитела к фосфолипидам - аФЛ, антинейтрофильные цитоплазматические антитела - АНЦА), компонентов комплемента, провоспалительных цитокинов и их растворимых рецепторов (фактор некроза опухоли - ФНО и рФНОР, интерлейкин - ИЛ-1 и антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-6), субпопуляция лимфоцитов, генетических маркеров, маркеров костного метаболизма. Эти лабораторные биомаркеры имеют важное значение для диагностики аутоиммунных заболеваний, мониторинга активности патологического процесса, оценки прогноза болезни и эффективности проводимой терапии.

В настоящее время выделяют три группы цитокин-зависимых иммуновоспалительных заболеваний с преимущественной гиперпродукцией ФНО, ИЛ-1 или ИЛ-6, патогенез которых обусловлен нарушением Т-клеточной иммунорегуляции. Данная медицинская концепция является основанием для применения генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих активность соответствующих цитокинов.

В последние годы установлено, что наряду с Т клетками важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют

## ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕПАРАТ РИТУКСИМАБ (МАБТЕРУ)

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН

Москва  
2007



**ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА**

**Аутоиммунные**

- Ревматоидный артрит (суставы)
- Системная красная волчанка (системность)
- Синдром Шегрена (железы внешней секреции)
- АНЦА-ассоциированные васкулиты (сосуды)
- Антифосфолипидный синдром (сосуды)
- Идиопатическая тромбоцитопения (тромбоциты)
- Аутоиммунная гемолитическая анемия (эритроциты)
- Синдром Гийена Барре (периферическая нервная система)
- Хроническая иммунная полинейропатия (периферическая нервная система)
- Аутоиммунный тиреоидит (щитовидная железа)
- Сахарный диабет типа 1 (поджелудочная железа)
- Болезнь Адисона (надпочечники)
- Мембранозная нефропатия (почки)
- Болезнь Гудпасчера (почки, легкие)
- Аутоиммунный гастрит (желудок)
- Пернициозная анемия (желудок)
- Пузырчатка (кожа, слизистые)
- Первичный билируный цирроз (печень)
- Дерматомиозит полимиозит (скелетная мускулатура)
- Миастения (скелетная мускулатура)
- Целиакия (тонкий кишечник)

- Воспалительные**
- IgA нефропатия (Почки)
  - Пурпура Шенлейна-Геноха (сосуды)
  - Атопический дерматит (Кожа)
  - Трансплантационная болезнь (трансплантат)
  - Астма (Легкие)
- Другие**
- Рассеянный склероз (ЦНС)
  - Системная склеродермия (соединительная ткань)
  - Болезнь Лайма (ЦНС)
  - Язвенный колит (Толстый кишечник)
  - Болезнь Крона (Толстый кишечник)
  - Интерстициальное заболевание легких (Легкие)

**АУТОИММУНИТЕТ**

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К СОБСТВЕННЫМ АНТИГЕНАМ, ПРИВОДЯЩЕЕ К РАЗВИТИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРОТИВ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ, КАК ЕСЛИ БЫ ОНИ БЫЛИ ЧУЖЕРОДНЫ ДЛЯ ОРГАНИЗМА.

- ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ НЕБОЛЬШОГО ЧИСЛА АУТОАНТИГЕНОВ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ОПРЕДЕЛЕННЫХ ТКАНЯХ, ПРИВОДИТ К ЛОКАЛЬНОМУ (ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ) ВОСПАЛЕНИЮ, ОСОБЕННО ХАРАКТЕРНОМУ ДЛЯ АУТОИММУННЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.
- ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ МНОЖЕСТВА АУТОАНТИГЕНОВ, ПРИСУТСТВУЮЩИХ ВО ВСЕХ ТКАНЯХ (НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ, НУКЛЕОПРОТЕИДЫ, БЕЛКИ ПЛАЗМЫ И ДР.), ПРИВОДИТ К РАЗВИТИЮ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО (СИСТЕМНОГО) ВОСПАЛЕНИЯ.

Е.Л.Насонов, 2001 г.

**ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

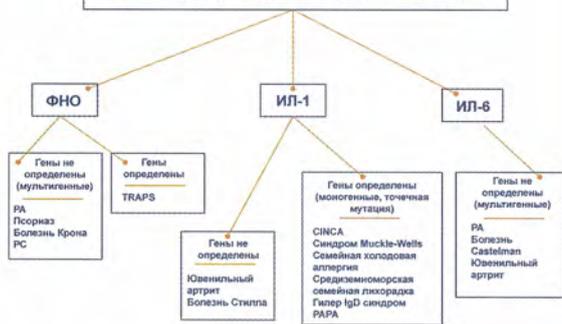


Г. Мокшай, 2001

Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ	ЛЕЙКОЦИТОЗ, АНЕМИЯ, ТРОМБОЦИТОЗ, СОЭ, hsCRP, SAA, ФЕРРИТИН, ПКТ и др.
ЦИТОКИНЫ	ФНО-α, рФНОβ, ИЛ-1, ИЛ1-ра, ИЛ-6
АУТОАНТИТЕЛА	РФ, АЦЦП, АНА, АФП, АНЦА и др.
КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА	C1q, C3, C4, C1-ингибитор, С5b-9, C3b, C4d
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ	HLA (B27, DR4, экспрессия генов цитокинов...)
МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА	CROSS LAPS, ОСТЕОКАЛЬЦИН, САТЛ LAPS, OPG, RANKL, С1СР, ВАР, СОМР, MATRILIN-1, MMP3

**Нарушение иммунорегуляции ± генетический дефект**

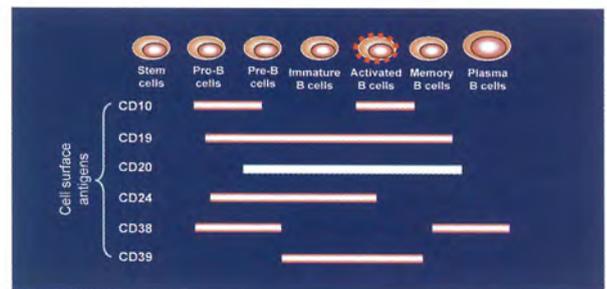


Panayi et al. Rheumatology 2005; 44(Suppl. 2): ii1-ii2; Silverman et al. Arthritis Rheum 2003; 46: 1484-1492

**РОЛЬ В КЛЕТКАХ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

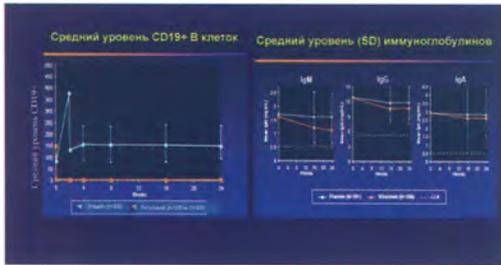


**В КЛЕТКИ**



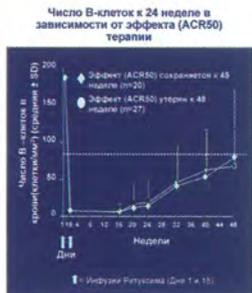
Roff, et al. Immunology London, UK: Mosby; 2002; Sell, et al. Immunology, Immunopathology, and Immunity. Washington DC: ASM Press; 2001; Silverman, et al. Arthritis Rheum 2003; 46: 1484-1492





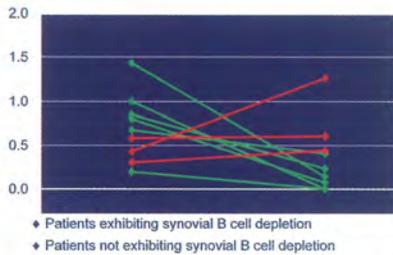
КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ В-КЛЕТОК

- Фармакокинетика ритуксимаба не меняется при совместном введении с циклофосфаном (ЦФ) или метотрексатом (МТ)
- Восстановление В-клеток начинается через 16 недель
- Удаление В-клеток не определяет клинический эффект ритуксимаба
- Восстановление В-клеток не отменяет эффект ритуксимаба
- Решение о необходимости повторных курсов должно основываться на оценке клинических данных



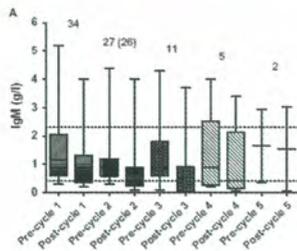
Beebevil FC, et al. EULAR, Amsterdam 2006. #THU0207

SYNOVIAL B CELL SCORES PRE- AND 6 MONTHS POST-TREATMENT WITH RTX



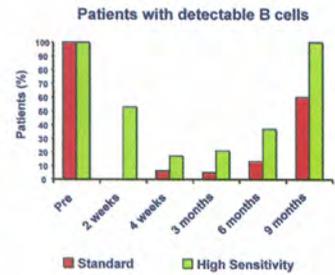
- Patients exhibiting synovial B cell depletion
- Patients not exhibiting synovial B cell depletion

УРОВЕНЬ IgM В СЫВОРОТКАХ БОЛЬНЫХ РА ПРИ ПОВТОРНЫХ ЦИКЛАХ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ (МАБТЕРОЙ)



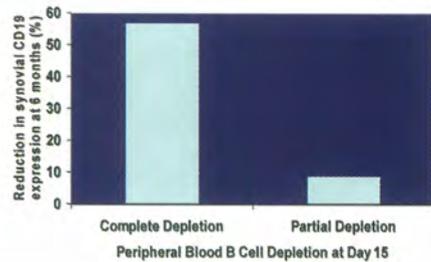
HIGH SENSIVITY FLOW CYTOMETRY REVEALS INCOMPLETE DEPLETION AND EARLIER RETURN OF B CELLS AFTER THERAPY

At 2 weeks, highly sensitive methods reveal large differences in B cell depletion. High sensitivity also identified return of B cells earlier than standard techniques



Dass et al. EULAR 2006

LEVEL OF INITIAL B CELL DEPLETION (DAY 15) IN PB CORRELATES WITH LATER SYNOVIAL B CELL EXPRESSION



Dass, et al. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):90

ПОВТОРНЫЕ КУРСЫ РИТУКСИМАБА: суммарный анализ безопасности

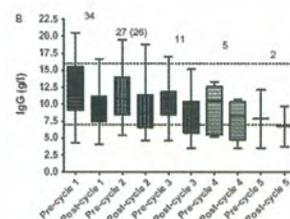
Число пациентов с низкой концентрацией Ig в период лечения			
	Курс 1 (n=1039)	Курс 2 (n=570)	Курс 3 (n=191)
Общий Ig <НГН	0.1%	0.7%	—
IgG <НГН	1.4%	4.3%	5.9%
IgM <НГН	10.3%	18.5%	23.5%

Частота тяжелых инфекций до и после снижения концентрации IgM		
Всего (n=207)	До снижения IgM <НГН	После снижения IgM <НГН
Тяжелые инфекции*) 100 пациентов-год	5.1	5.9
95% ДИ	(2.6–10.2)	(3.4–10.2)

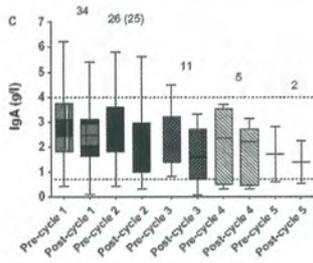
\*Тяжелые или требующие антибактериальной терапии (в/в)

Emery P, et al. EULAR, Amsterdam 2006. #OP0017

УРОВЕНЬ IgG В СЫВОРОТКАХ БОЛЬНЫХ РА ПРИ ПОВТОРНЫХ ЦИКЛАХ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ (МАБТЕРОЙ)



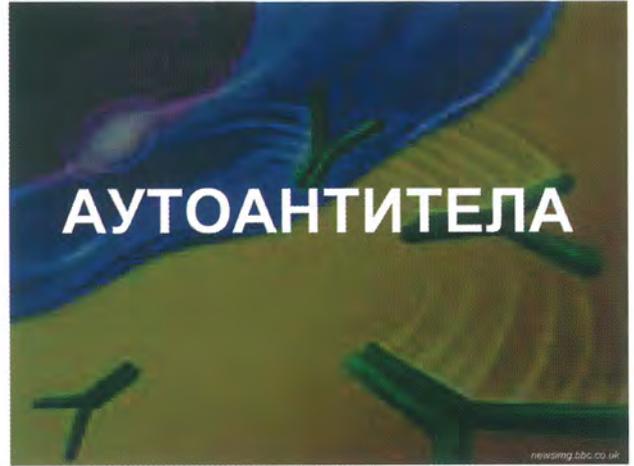
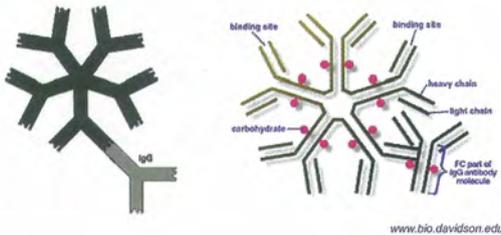
УРОВЕНЬ IgA В СЫВОРОТКАХ БОЛЬНЫХ РА ПРИ ПОВТОРНЫХ ЦИКЛАХ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ (МАБТЕРОЙ)



РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР (РФ)

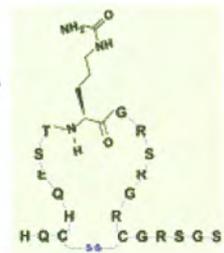
IgM антитела к Fc-IgG

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ: РАДТЕКС-АУТЛОГИНАТОР (0-140), ИФА (0-15 МЕ/мл), НЕФЕРОМЕТРИИ (0-15 МЕ/мл)  
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: 80-85%, СПЕЦИФИЧНОСТЬ: 88-95%

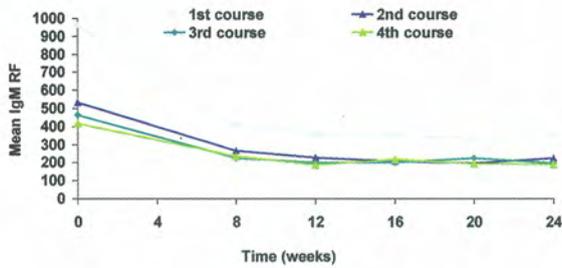


АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ (АЦЦП)

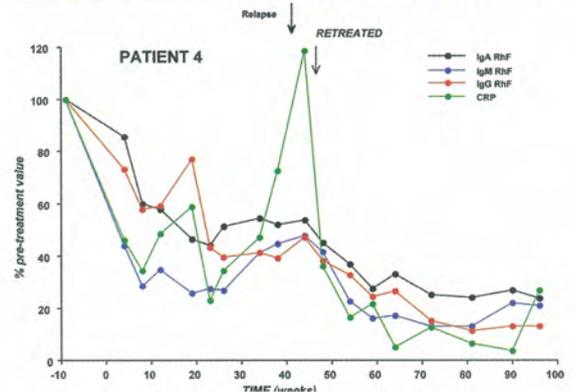
АЦЦП представляют собой аутоантитела, взаимодействующие с синтетическими пептидами, содержащими атипичную (unusual) аминокислоту – цитруллин.



IGM RF LEVELS OVER TIME BY TREATMENT COURSE



INFLAMMATION FOLLOWS AUTOANTIBODIES (NOT B CELL LEVELS)



АНТИНУКЛЕАРНЫЙ ФАКТОР (АНФ)  
ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА АУТОАНТИТЕЛ, РЕАГИРУЮЩИХ С КОМПОНЕНТАМИ ЯДРА.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ: ИФА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ЯДЕРНОЙ ПЕЧЕНИ (HBM) И НЕ-С КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА (H-1190)

ТИП СВЕЧЕНИЯ	ТИП АУТОАНТИТЕЛ
ГОМОГЕННОЕ	анДНК, андДНК, анДП, ат к гистонам
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ	анДНК
КРАПЧАТОЕ	aSm, aRoSSA, aLaSSB, aJo1, aRNP
СЕТЧАТОЕ КРАПЧАТОЕ	aScl-70
ДИСКРЕТНОЕ КРАПЧАТОЕ	АЦА
НУКЛЕОЛЯРНОЕ	aRNP/ScI, ат к РНК-полимеразе 1

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Long-Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis  
Rituximab, Rituximab, and Rituximab  
C. C. Smith, R. B. Jorgensen, M. B. West, and D. W. Jorgensen



аутореактивные В-клетки. В-клетки синтезируют аутоантитела (РФ, АЦЦП и др.), участвуют в презентации антигена Т-клеткам, являются продуцентами провоспалительных цитокинов.

Выбор CD20 антигена в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране ранних и зрелых В-клеток, но не на стволовых, про В-клетках, дендритных клетках и плазматических клетках. Поэтому применение ритуксимаба приводит к истощению зрелых В-клеток, но не отменяет регенерацию пула В-клеток и синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками. Для оценки эффективности терапии ритуксимабом в измеряют количество CD19 клеток в периферической крови и синовиальной ткани методом проточной цитофлюорометрии.

Имеются данные о резком снижении числа В-лимфоцитов в крови больных РА в течение 24 недель после введения ритуксимаба при незначительном снижении уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови.

При использовании высокочувствительного метода проточной цитофлюорометрии выявлено неполное удаление В-клеток на 2-ой неделе после введения ритуксимаба и более раннее восстановление их количества (через 9 месяцев) по сравнению с обычным методом цитофлюорометрии.

Восстановление В-клеток начинается через 16 недель после назначения мабтеры и к 24 неделе достигает одинакового уровня как у пациентов с сохранением, так и у пациентов с утратой клинического эффекта, т.е. удаление В-клеток не отменяет эффект ритуксимаба.

Отмечается корреляция между уровнем деплеции В-клеток в периферической крови (на 15 день после введения Мабтеры) и в синовиальной ткани (через 6 месяцев после введения Мабтеры). В большинстве случаев при РА наблюдается снижение числа В-клеток в синовиальной мембране через 6 мес. после введения препарата, однако у некоторых больных деплеция синовиальных В-лимфоцитов не наблюдается.

Наиболее часто у больных РА отмечается уменьшение концентрации IgM ниже нормы, которое однако не ассоциируется с нарастанием частоты инфекционных осложнений. При повторных введениях ритуксимаба значительное снижение сывороточного уровня IgM наблюдалось у 12, IgG - у 7, IgA - у 1 из 22 больных РА. Эти данные свидетельствуют о необходимости мониторировать уровень сывороточных иммуноглобулинов при лечении ритуксимабом.

Аутоантитела, как известно, являются основными диагностическими маркерами ревматических аутоиммунных заболеваний. Наиболее важными серологическими маркерами РА являются РФ и АЦЦП. Ревматоидные факторы -IgG, IgM, IgA антитела к Fc фрагменту IgG, определяемые методами латекс-агглютинации, иммуноферментного анализа и нефелометрии. Наибольшее клиническое значение имеет IgM-РФ (чувствительность 60-80%, специфичность-80-93%). Увеличение титров РФ является диагностическим критерием РА.

АЦЦП - новый высокоспецифичный и чувствительный серологический маркер РА (чувствительность 41-80%, специфичность 93-99%), определяемый методом иммуноферментного анализа. Определение АЦЦП очень полезно для диагностики раннего РА, подтверждения диагноза серонегативного РА и дифференциальной диагностики с другими РЗ, для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов.

Выраженное и стойкое снижение концентрации РФ наблюдается к 8 неделе после введения ритуксимаба и продолжается в течение 24 недель.

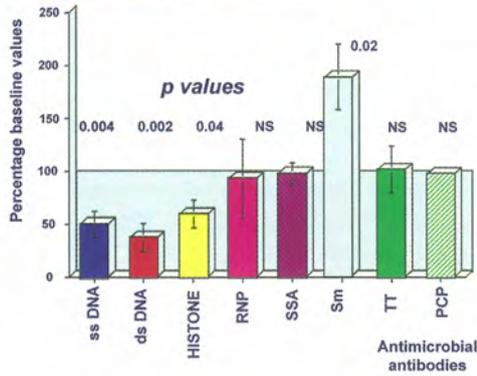
Как показано на слайде, к 30 неделе у пациента произошло нарастание уровня РФ и СРБ, развилось обострение заболевания, что явилось основанием для назначения повторного курса ритуксимаба.

Данные о влиянии ритуксимаба на уровень АЦЦП противоречивы.

Антинуклеарные антитела - гетерогенная группа антител, реагирующих с различными компонентами ядра. Стандартным скрининговым тестом для определения антинуклеарных антител (в этом случае их обозначают как АНФ) является метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышины печени и Нер-2 клеток человека. Использование Нер-2 клеток предпочтительнее, т.к. позволяет повысить чувствительность метода и



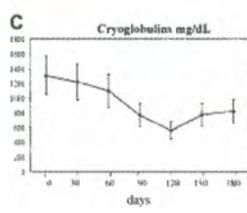
**SLE: ANTIBODY LEVELS 6 MONTHS AFTER B CELL DEPLETION**



Case	Country	Year of disease onset	Previous therapies	Clinical indicators for BCDT	Baseline anti-dsDNA IgG (U/ml)	C3 (mg/dL)	Anti-SSA IgG (U/ml)	Anti-SSA IgA (U/ml)	Time to flare post-BCDT (months)
1	IT	1	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
2	IT	2	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
3	IT	3	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
4	IT	4	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
5	IT	5	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
6	IT	6	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
7	IT	7	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
8	IT	8	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
9	IT	9	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
10	IT	10	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
11	IT	11	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
12	IT	12	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
13	IT	13	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
14	IT	14	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
15	IT	15	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
16	IT	16	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
17	IT	17	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
18	IT	18	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
19	IT	19	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
20	IT	20	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
21	IT	21	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
22	IT	22	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
23	IT	23	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
24	IT	24	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
25	IT	25	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
26	IT	26	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
27	IT	27	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
28	IT	28	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
29	IT	29	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
30	IT	30	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
31	IT	31	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
32	IT	32	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
33	IT	33	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
34	IT	34	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
35	IT	35	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
36	IT	36	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
37	IT	37	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
38	IT	38	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
39	IT	39	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12
40	IT	40	prednisone 10mg/day	dsDNA 1000 U/ml	11	210	201	10	12

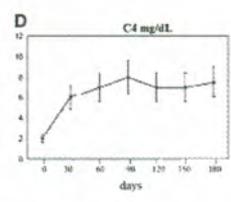
**Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia**

Francesco Zaia, Salvatore De Vita, Cesare Mazzaro, Stefania Sacco, Daniela Damiani, Ginevra De Marchi, Angela Micheletti, Michele Baccarini, Renato Fava, and Gianfranco Ferraccioli



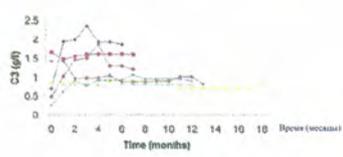
**Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia**

Francesco Zaia, Salvatore De Vita, Cesare Mazzaro, Stefania Sacco, Daniela Damiani, Ginevra De Marchi, Angela Micheletti, Michele Baccarini, Renato Fava, and Gianfranco Ferraccioli

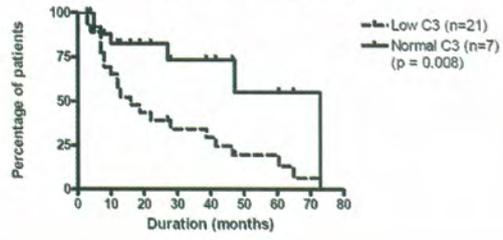


**B Lymphocyte Depletion Therapy in Children With Refractory Systemic Lupus Erythematosus**

Stephen D. Matk, Sue Pauly, Paul A. Hyman, Nathan Hassan, Clarissa Pilkington, Patricia Wood, and Kelli Tolles



**Baseline serum C3 and time to flare after BCDT**



CD19+ В клетки

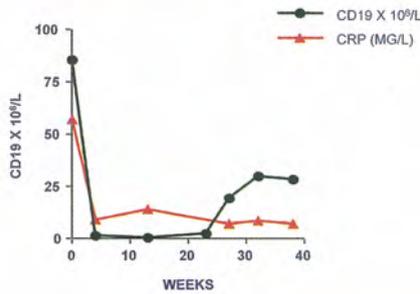
IgG

hsCRP

IgM РФ

ENA

СЗс



Rheumatology Advance Access published July 10, 2007

Rheumatology 2007; 16: 1

doi:10.1093/rheumatology/kgl048

Letter to the Editor (Matters Arising)

Repeated B-cell depletion in clinical practice

Currently our impression is that monitoring of CD19+ B cells, IgG, CRP and IgM RF titre pre-treatment, 1 month post-treatment, then bi-monthly, with clinical state often assessable by telephone or email, is optimal for intelligent re-treatment.

J. C. W. EDWARDS, G. CAMBERIDGE, M. J. LEANDRO

Centre for Rheumatology, University College London, Windster Building, Cleveland Street, London W1P 1LF, UK. Accepted 18 May 2007

ОБСЛЕДОВАНИЯ ДО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ

REVIEW

Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis

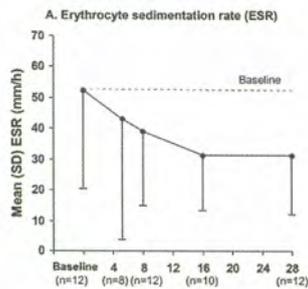
J. S. Smolen, E. C. Keystone, P. Emery, F. C. Breedveld, N. Butcheridge, G. B. Burmester, M. Dougados, G. Ferracini, U. Jørgen, L. Kozlowski, T. K. Kvien, E. Marler-Moel, K. Pavelko, The Working Group on the Rituximab Consensus Statement

Ann Rheum Dis 2007; 16: 142-150. doi: 10.1136/ard.2006.061022

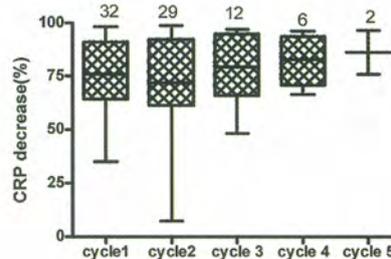
Лабораторные тесты

- Рутинные лабораторные тесты
- Уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM)
- Маркеры вируса гепатита В

DOI: 10.1007/s00296-006-0200-0



CRP decrease(%)



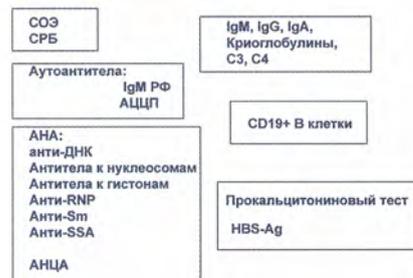
ИНФЕКЦИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА В, С И ВИЧ

Данные, касающиеся применения ритуксимаба, у пациентов с РА, являющихся носителями гепатита В, С и ВИЧ отсутствуют

В онкологии

- успешное применение у носителей гепатита С без проиялактики (Уровень доказательности IV)
- успешное применение у носителей гепатита В на фоне профилактики ламивудином (Уровень доказательности IV)
- развитие фульминантного гепатита на фоне реактивации инфекции вирусом гепатита В
- не увеличивает риск обострения ВИЧ (Уровень доказательности IIb)

ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕПАРАТ РУТИКСИМАБ (МАБТЕРА)



выявлять некоторые типы свечения, которые не обнаруживаются на криостатных срезах (антитела к центромере, aRo). Клиническое значение АНФ зависит от титра и типа свечения. Гомогенное свечение характерно для антител к нДНК, ДНП, гистонам; периферическое - для анДНК; крапчатое - для aSm, aRo/La, aRNP, aJo1; сетчатое крапчатое - для aScl 70; дискретное крапчатое - для антител к центромере; нуклеолярное - для aPM/Scl, aPNC-полимераза 1. С целью подтверждения диагноза у АНФ положительных пациентов рекомендуется определение специфических АНА к отдельным компонентам ядра, используя подтверждающие тесты (иммуноферментный анализ, иммуноблот, двойная иммунодиффузия и др.).

Данные о влиянии ритуксимаба на уровень антител к ДНК противоречивы. Одни исследователи не отмечали достоверного снижения титров аДНК на протяжении 30 недель после деплеции В-лимфоцитов, другими авторами показано уменьшение сывороточной концентрации аДНК у большинства больных СКВ. В частности, через 6 месяцев после деплеции В-клеток ритуксимабом у больных СКВ наблюдалось достоверное снижение уровня антител к ДНК и гистонам, в то время как уровень антимикробных антител (к столбнячному токсину и пневмококковому полисахариду) не изменялся.

В недавнем исследовании показано, что повышение уровня антител к экстрагируемым ядерным антигенам является предиктором обострения СКВ и индикатором необходимости повторного введения препарата.

Получены также интересные данные о снижении уровня криоглобулинов на фоне терапии ритуксимабом.

При СКВ у большинства больных показано увеличение концентрации С3 компонента комплемента после приема препарата. Получены данные о повышении уровня С4 на фоне лечения ритуксимабом. Снижение уровня С3 рассматривается как предиктор обострения СКВ и является основанием для повторного введения препарата.

Среди маркеров воспаления наибольшее клиническое значение для оценки эффективности мабтеры имеют СОЭ и СРБ.

У больных РА установлено выраженное снижение СОЭ на фоне лечения мабтерой. При этом эффект снижения СРБ сохра-

няется после начала восстановления числа В-клеток в периферической крови. Имеются данные, что СРБ остается сниженным на 75% по сравнению с его базальным уровнем в течение 5 циклов лечения ритуксимабом.

Согласно рекомендациям Эдвардса при РА оптимальными лабораторными маркерами для мониторинга терапии ритуксимабом являются CD19+В-клетки, IgG, СРБ и IgM РФ. Определение этих маркеров следует проводить до введения препарата, через 1 месяц после введения, далее 1 раз в 2 месяца. Наилучшим предиктором обострения является РФ

Учитывая потенциальную возможность реактивации гепатита В на фоне лечения ритуксимабом консенсус 2006 года по использованию ритуксимаба у больных РА рекомендует наряду с выполнением рутинных лабораторных тестов (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) и определением уровня иммуноглобулинов обязательное исследование маркеров гепатита В до начала терапии ритуксимабом. Наряду с этим большинством экспертов указывается на неэффективность мониторинга В-клеток в обычной клинической практике.

Таким образом, важнейшими лабораторными биомаркерами для обеспечения регистра больных, получающих ритуксимаб, являются: маркеры воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантитела (РФ, АЦЦП, аДНК, аЭЯА, АНЦА), иммуноглобулины, криоглобулины, С3 и С4 -компоненты комплемента,

CD19+В-клетки, тесты на гепатит В, а также прокальцитонинный тест для дифференциальной диагностики бактериальной инфекции и сепсиса от обострения аутоиммунного заболевания.

Лабораторными индикаторами обострения заболевания, которые могут служить основанием для повторного введения ритуксимаба, являются: при РА - восстановление количества В-клеток в периферической крови и синовиальной ткани при достаточном уровне IgG, повышение концентрации СРБ более, чем на 50% от исходного уровня непосредственно после предшествующего введения препарата, увеличение титров IgM РФ; при СКВ - наряду с восстановлением числа В-клеток - увеличение концентрации антител к экстрагируемым ядерным антигенам и снижение уровня С3-компонента комплемента.

