

УДК 616.74-009.17:615.2

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ МИАСТЕНИИ

Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов, Е.П. Евдошенко, М.В. Борисов,
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»,
ГВЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

Хуршилов Арсланбек Багадурович – e-mail: khursh86@mail.ru

Описаны два случая применения ритуксимаба («Мабтера») для лечения больных со злокачественной резистентной формой миастении. Особенностью одного из случаев являлось применение ритуксимаба у больной с миастеническим кризом в сочетании с синдромом Марфана. В обоих случаях получен положительный эффект в виде стабилизации основных симптомов и снижения доз поддерживающей глюкокортикоидной и антихолинэстеразной терапии. Положительный эффект отмечается в ближайшем и отдаленном периодах.

Ключевые слова: миастения, ритуксимаб, моноклональные антитела, миастенический криз.

We describe two cases of rituximab («MabThera») for the treatment of patients with malignant resistant form of myasthenia gravis. Feature of one of the cases was the use of rituximab in patients with myasthenic crisis, combined with Marfan syndrome. In both cases, we obtain a positive effect in the form of the main symptoms of stabilizing and reducing maintenance doses of corticosteroid and anticholinesterase therapy. The positive effects noted in the short and long term.

Key words: myasthenia, rituximab, monoclonal antibody, myasthenic crisis.

Введение

Миастения – хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением синаптической передачи в никотиновых ацетилхолиновых рецепторах, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1].

Патогенез миастении считается классическим примером аутоиммунного заболевания, при котором основной мишенью для аутоантител является постсинаптическая мембрана никотинового, ацетилхолинового рецептора поперечнополосатой мускулатуры [2, 3].

В последние годы в зарубежной литературе появились сообщения об успешном применении ритуксимаба в лечении резистентных форм миастении. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 анти-

гену В-лимфоцитов. Первоначально препарат использовался для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы, однако в последнее время он находит применение в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний [4].

В статье описываются два случая из нашей практики, в которых применялся ритуксимаб («Мабтера») для лечения миастении. Интересной особенностью одного из случаев являлось сочетание миастении с синдромом Марфана.

Первый случай.

Больная А., 50 лет, доставлена из центральной районной больницы (ЦРБ) в реанимационное отделение Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) с диагнозом: миастенический криз.

Из анамнеза: страдает синдромом Марфана. С детства наблюдается дисплазия стоп, пролапс митрального клапана, протрузия вертлужной впадины, подвывих хрусталика,

расширение восходящей части аорты. Известно, что подобные нарушения имелись у отца и двух родных братьев больной, которые в настоящее время умерли. Синдром Марфана также диагностирован у родной племянницы больной.

С сентября 2010 г. после холистэктомии, проведенной под общей анестезией, больная впервые почувствовала повышенную мышечную утомляемость в ногах. В течение последующих двух месяцев слабость нарастала, появилось затруднение при глотании, одышка, двоение в глазах и птоз обоих век. 1 декабря 2010 г. обратилась в ЦРБ по месту жительства, где после фармакологической пробы с прозерин-ном был выставлен диагноз: «аутоиммунная миастения, генерализованная форма, класс IIIb по MGFA» и рекомендовано лечение, включавшее 45 мг прозерина в сутки. На фоне проводимой терапии состояние больной прогрессивно ухудшалось и 8.01.11 у больной развился миастенический криз. Больная была доставлена в реанимационное отделение районной больницы, откуда 11.01.11 была переведена в ЛОКБ.

При поступлении в ЛОКБ состояние больной было расценено как крайне тяжелое, отмечалось отсутствие самостоятельного дыхания, значительное ограничение движения глазных яблок во все стороны, слабость в проксимальных отделах рук до 3–4 баллов, разгибателей кистей – до 4 баллов, слабость в m. iliopsoas до 2 баллов, в стопах движения отсутствовали. По классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) тяжесть состояния была оценена как класс V.

При КТ-исследовании органов переднего средостения данных, свидетельствующих о патологии тимуса, выявлено не было. При ЭНМГ-исследовании от 13.01.11 выявлен декремент по амплитуде 9% и по площади 16% при стимуляции локтевого нерва. При повторном исследовании от 24.01.11 было отмечено увеличение декремента до 15% по амплитуде и до 21% по площади.

Учитывая клиническую картину, анамнез заболевания, данные инструментальных и лабораторных обследований, характер криза был определен как смешанный, с преобладанием миастенического компонента.

Больной был полностью отменен прием АХЭП в течение трех дней и налажена внутривенная инфузия преднизолона в дозе 240 мг в сутки, осуществлялась респираторная поддержка аппаратом ИВЛ в принудительно-вспомогательном режиме, проводилась коррекция сердечной деятельности, электролитного баланса, уровня гликемии и гастропротективная терапия, налажено парентеральное питание. Проводилась профилактика тромботических и инфекционных осложнений и начаты сеансы обменного плазмафереза.

После проведения первых же сеансов обменного плазмафереза сила в проксимальных мышцах рук выросла до 4 баллов, в проксимальных отделах ног до 3 баллов. Увеличился объем движений глазных яблок, дыхательная функция осуществлялась через ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции. После проведения прозериновой пробы, расцененной как положительная, к лечению добавлен прозерин 5,0 в\в через инфузомат. В виду развития инфекционных осложнений в виде присоединившейся госпитальной пневмонии от терапии цитостатическими препаратами было решено воздержаться.

На 20-е сутки со дня госпитализации было проведено еще 5 сеансов плазмафереза с заменой в сумме 4020 мл плазмы, после чего состояние больной улучшилось, выросла сила в проксимальных мышцах верхних конечностей до 5 баллов, в дистальных до 4 баллов, m. iliopsoas – до 3 баллов, разгибателей стоп – до 4 баллов, установилось самостоятельное дыхание с периодической поддержкой ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции, но сохранялось ограничение движения глазных яблок. После прекращения плазмафереза состояние больной стало ухудшаться, вновь выросла дыхательная недостаточность и слабость скелетной мускулатуры. В связи с необходимостью продолжения вспомогательной ИВЛ была проведена операция: нижняя трахеостомия.

На 27-е сутки со дня госпитализации к лечению добавлен калимин 60 мг * 4 раза в сутки и начато внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) препаратом «Гамунакс» в суммарной дозе 5 г инфузионно в течение 5 дней. После проведения курса ВВИГ состояние больной улучшилось, объем и сила движений в скелетной мускулатуре выросли до значений нормы, функция дыхания осуществлялась без поддержки ИВЛ в течение большей части дня, но сохранялось значительное ограничение движения глазных яблок.

В дальнейшие три недели проводился переход на пероральный прием преднизолона в дозе 70 мг в сутки, коррекция доз антихолинэстеразных препаратов, санация бронхов, коррекция электролитного состава крови, уровня гликемии и сердечной деятельности, гастропротективная терапия.

Несмотря на проводимое лечение, не удалось добиться устойчивого самостоятельного дыхания без необходимости вспомогательной вентиляции легких, сохранялись глазодвигательные нарушения. Учитывая данные современной зарубежной литературы, свидетельствующей об эффективности анти-В-клеточной терапии при злокачественных, резистентных формах миастении и после получения информированного согласия больной, было принято решение о проведении курса терапии ритуксимабом («Мабтера») в суммарной дозе 2 г в два приема с интервалом 14 дней [5, 6].

На 44-й день со дня госпитализации произведена первая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг. Уже через четыре дня состояние больной стало улучшаться, увеличилось время самостоятельного дыхания без вспомогательной вентиляции легких, увеличился объем движений глазных яблок, выросла общая активность пациентки. Спустя десять дней после первой инфузии ритуксимаба (54 день со дня госпитализации) у больной установилось стабильное самостоятельное дыхание без поддержки ИВЛ.

На 59-й день со дня госпитализации произведена вторая внутривенная инфузия ритуксимаба, побочных реакций не наблюдалось. На фоне проводимой терапии отмечались стабилизация состояния больной, самостоятельное дыхание без поддержки ИВЛ, полная мышечная сила в конечностях, сохранялось небольшое ограничение движений глазных яблок вверх. Тяжесть состояния соответствовала IVb классу по MGFA.

После удаления трахеостомической трубки больная была переведена в отделение неврологии для дальнейшего лечения и реабилитации. В отделении проводилась коррекция доз антихолинэстеразных препаратов, ЛФК, начато снижение доз преднизолона. В дальнейшем дозы препаратов и схема приема подбирались индивидуально, в зависимости

от клинической картины заболевания и сопутствующей патологии.

На 101-й день со дня госпитализации больная выписана в удовлетворительном состоянии. На момент выписки сохранялась умеренная мышечная утомляемость глоточно-лицевой и скелетной мускулатуры. По классификации MGFA тяжесть состояния оценивалась как IIIb класс. По рекомендации продолжала принимать преднизолон по убывающей схеме, калимин 6 доз ежедневно и препараты калия. Рекомендовано наблюдение у невролога для коррекции доз АХЭП и глюкокортикоидов.

При осмотре через 6 месяцев состояние больной было стабильным и соответствовало IIIb классу по MGFA, отмечалась значительная компенсация заболевания. Поддерживающая терапия составляла 240 мг калимина и 30 мг преднизолона в сутки. При осмотре через 12 месяцев состояние больной было стабильное, тяжесть соответствовала IIb классу по MGFA. Поддерживающая терапия составляла 120 мг калимина и 20 мг преднизолона в сутки.

Второй случай

Больной А., 39 лет. Первые симптомы заболевания отмечает с апреля 2007 г., когда впервые почувствовал к вечеру повышенную утомляемость в руках и ногах и затруднение речи при длительном разговоре. В мае 2007 г. госпитализирован в районную клиническую больницу, где был поставлен диагноз миастении. Принимал 60 мг калимина * 2 раза в сутки, после чего отметил незначительное улучшение. В августе 2007 г. госпитализирован в ЛОКБ, где после проведения КТ-исследования у больного была диагностирована гиперплазия тимуса, по поводу которой была проведена тимэктомия (гистологическое заключение — гиперплазия тимуса). В послеоперационном периоде у больного развился миастенический криз (класс V по MGFA), который был успешно купирован. Выписан в сентябре 2007 с рекомендациями приема 240 мг калимина в сутки. С октября 2007 в связи с ухудшением состояния к лечению добавлен преднизолон — 80 мг в сутки с постепенным снижением дозы в течение года до полной отмены. На фоне проводимой терапии состояние больного стабилизировалось. Дозы и схема приема препаратов подбирались индивидуально, с учетом клинической картины заболевания и сопутствующей патологии. Непродолжительное применение азатиоприна привело к развитию выраженных побочных явлений в виде тошноты, болей в мышцах и суставах, что обусловило отказ пациента от дальнейшего приема цитостатических препаратов.

С ноября 2008 г. состояние вновь стало ухудшаться, выросла мышечная слабость в скелетной мускулатуре. На фоне ОРВИ 3.12.08 развился миастенический криз с нарушением функции дыхания (класс V по MGFA). Больной был госпитализирован в ЛОКБ, где проводилась терапия преднизолоном, АХЭП, респираторная поддержка при помощи ИВЛ. Выписан 23.12.09 г. в удовлетворительном состоянии (класс IV по MGFA) с рекомендациями приема преднизолона 60 мг и 6 стандартных доз АХЭП, при попытке снижения доз отмечалось значительное ухудшение состояния. Учитывая злокачественность течения болезни, с информированного согласия больного было принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии ритуксимабом («Мабтера»).

Больной был госпитализирован в ЛОКБ и 20.01.09 г. произведена первая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг. В течение последующих дней объективно выросла сила в скелетной мускулатуре, улучшилась фонация. Дозы поддерживающей терапии были снижены до 30 мг преднизолона и 180 мг калимина в сутки. Спустя 14 дней произведена вторая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг, после которой состояние больного улучшилось до класса IIIb по классификации MGFA. Начата постепенная отмена преднизолона, поддерживающая доза калимина составила 180 мг в сутки.

В дальнейшем состояние больного стабилизировалось и при повторных осмотрах через 1, 6 и 10 месяцев оставалось стабильным — класс IIb по MGFA при постоянном приеме 180 мг калимина в сутки.

25.12.2009 г. у больного был выявлен сахарный диабет II типа, на фоне декомпенсации которого в сентябре 2011 г. состояние вновь ухудшилось (IVb по MGFA), появилась слабость при глотании и нарушение звучности голоса. Больной был госпитализирован в ЛОКБ, где было проведено 4 курса обменного плазмафереза и коррекция доз инсулинов. После проведенного лечения степень тяжести миастении установилась на уровне класса IIIb по MGFA. Больной был выписан 14.01.10 с рекомендацией приема 180 мг калимина в сутки. При повторном осмотре в октябре 2011 г. и августе 2012 г. состояние оставалось стабильным и соответствовало классу IIb по MGFA, отмечается устойчивая медикаментозная ремиссия на фоне приема 180 мг калимина в сутки.

Обсуждение

Впервые положительный эффект ритуксимаба у больных миастенией был отмечен Gajra с соавторами в 2004 г. В приведенном авторами клиническом случае сочетания неходжкинской лимфомы и резистентной миастении был отмечен значительный регресс миастенических симптомов и снижение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR) после двух курсов иммуносупрессии ритуксимабом [7].

После этого различными исследовательскими коллективами также были приведены примеры применения ритуксимаба у больных миастенией, которые показали высокую эффективность препарата при резистентных формах миастении в ближайшем и отдаленном периодах, с возможностью значительного снижения доз глюкокортикоидов и иммунодепрессантов [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Nowak с соавторами в 2011 г. [15] опубликовали результаты исследования 14 пациентов с резистентной миастенией, получивших три цикла ведения ритуксимаба. Один цикл длился 4 недели и включал еженедельное в/в введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м², интервалы между циклами составили 6 месяцев. В результате авторы отмечают у всех пациентов устойчивое клиническое улучшение, а также снижение доз или отмену иммуносупрессивной терапии. Доза преднизолона уменьшилась в среднем на 65,1%, 85,7% и 93,8% после 1-, 2- и 3-го цикла терапии ритуксимабом соответственно. Также отмечено достоверное снижение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам в среднем на 52,1% после второго цикла терапии ритуксимабом.

Maddison с соавторами 2011 г. [6] приводит данные исследования 10 больных с тяжелой резистентной формой миастении с выраженными бульбарными нарушениями и 2 больных с синдромом Ламберта-Итона, получивших ритуксимаб по той же схеме, что и в предыдущем исследовании.

По данным авторов через 4–18 месяцев у 3 (25%) пациентов отмечалась полная ремиссия симптомов. Через 12–48 месяцев положительный эффект в виде регресса миастенических симптомов и снижения доз иммунодепрессантов отмечался еще у 5 (42%) больных, одному из которых удалось полностью отказаться от ежемесячных курсов ВВИГ. Наилучшие результаты были достигнуты у больных с антителами к мышечной тирокиназе (MuSK-позитивной миастенией). У больных с синдромом Ламберта-Итона отмечалась положительная динамика, но добиться ремиссии не удалось. Ухудшение отмечалось у одного больного.

Данные об отдаленных результатах применения ритуксимаба были опубликованы Diaz-Manera с соавторами в 2012 г. [5]. Было показано, что из 17 пациентов, получавших ритуксимаб, через 31 месяц улучшение отмечалось у 16. Однако для 6 из них потребовалась повторная терапия. Авторы отмечают преимущественное улучшение у больных с MuSK-позитивной миастенией по сравнению с больными, имеющими антитела только к AChR.

Другими авторами приводятся похожие результаты на меньших по составу группах или у единичных пациентов [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении о достаточно высокой эффективности применения ритуксимаба в ближайшем и отдаленных периодах у больных с резистентными формами миастении. При этом часть авторов отмечает лучшие результаты у больных MuSK-позитивной миастенией [5, 6].

Заключение

В обоих представленных нами случаях отмечается выраженный положительный результат в виде уменьшения степени тяжести миастенических симптомов и снижения объема поддерживающей медикаментозной терапии. Продемонстрирована возможность применения ритуксимаба у больной с миастеническим кризом и сопутствующим синдромом Марфана, резистентной к обычной терапии. Показан положительный эффект у больного со злокачественной формой миастении в ближайшем и отдаленном периодах.

Учитывая отсутствие в настоящее время больших рандомизированных исследований по данной тематике нельзя

однозначно говорить о степени эффективности ритуксимаба при лечении больных миастенией. Однако, с учетом данных литературных источников, можно считать оправданным применение ритуксимаба для лечения больных с тяжелыми резистентными формами миастении.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с.
2. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ветшев П.С., Ипполитов Л.И. Титин, тимоматин и миастения. Нейроиммунология. 2006. Т. 4. № 3-4. С. 24-27.
3. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Изд-во «Литтерра», 2012. 260 с.
4. Silverman G.J., Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48(6). P. 1484-92.
5. Diaz-Manera J., Martinez-Hernandez E., Querol L., Klooster R. et al Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. J. Neurology. 2012. Vol. 78 (3). P. 189-93.
6. Maddison P., McConville J., Farrugia M.E., Davies N., Rose M. et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011. Vol. 82 (6). P. 671-3.
7. Gajra A., Vajpayee N., Grethlein S.J. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2004. Vol. 77 (2). P. 196-7.
8. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. Muscle Nerve. 2006. Vol. 33 (4). P. 575-80.
9. Baek W.S., Bashay A., Sheean G.L. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007. Vol. 77 (8). P. 771 p.
10. Thakre M., Inshasi J., Marashi M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. J Neurology. 2007. Vol. 254 (7). P. 968-9.
11. Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R. et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. Journal of Neuroimmunology 2008. Vol. 202. P. 90-94.
12. Stieglbauer K., Topakian R., Schdffer V., Aichner F.T. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. J Neurol Sci. 2009. Vol. 280 (1). P. 120-2.
13. Lebrun C., Bourg V., Tieulie N., Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. European J. of Neurology. 2009. Vol. 16 (2). P. 246-50.
14. Zebardast N., Patwa H.S., Novella S.P., Goldstein J.M. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. J. Muscle Nerve. 2010. Vol. 41 (3). P. 375-8.
15. Nowak R.J., Dicapua D.B., Zebardast N., Goldstein J.M. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. Ther Adv Neurol Disord. 2011. Vol. 4 (5). P. 259-66.