

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РИТУКСИМАБА ПРИ "КАТАСТРОФИЧЕСКОМ" ТЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ШЁГРЕНА

*В.И.Васильев, С.К.Соловьёв, О.А.Логвиненко, Е.Л.Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Системная красная волчанка (СКВ) и синдром Шёгрена (СШ) рассматриваются как системные аутоиммунные заболевания, характеризующиеся выраженными аномалиями в системах клеточного и гуморального иммунитета. В основе этих заболеваний лежит поликлональная активация В-лимфоцитов, приводящая к лимфоидной инфильтрации различных органов и тканей (почек, мышц, слюнных, слезных желез и т.д.), развитию гипергаммаглобулинемии, продукции различных аутоантител и образованию циркулирующих иммунных комплексов [1,2,3]. У 5-20% больных СКВ выявляются клинические, морфологические и лабораторные признаки поражения секретирующих эпителиальных желез с развитием сухого кератоконъюнктивита и паренхиматозного паротита, что трактуется как синдром Шёгрена [4]. Патология клеточных взаимодействий наряду с нарушением клиренса продуктов апоптоза и иммунных комплексов приводят к каскаду тканевых повреждений, лежащих в основе наиболее тяжелых системных проявлений у больных СКВ и СШ [5].

В последние годы сформированы основные принципы терапии критических состояний при этих заболеваниях, включая различные режимы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном, экстракорпоральные методы (плазмаферез и др.), введение высоких доз иммуноглобулина [6]. Однако, несмотря на развитие интенсивных методов терапии, некоторые системные проявления СКВ и СШ (диффузный гломерулонефрит, криоглобулинемический язвенно-некротический васкулит, аутоиммунная панцитопения, цереброваскулит и энцефаломиелополирадикулоневрит) плохо контролируются этими методами лечения. Это обуславливает поиск новых подходов к терапии на-

иболее тяжелых пациентов, страдающих указанными заболеваниями.

Одним из перспективных в этом отношении препаратов является ритуксимаб (Rituximab), который представляет собой высокоаффинные моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов (человеческий IgG-каппа и фрагмент мышинных анти-CD20 антител). Получены данные о высокой эффективности ритуксимаба в терапии прогностически неблагоприятных состояний, "не отвечающих" на общепринятые схемы интенсивной терапии, при СКВ и СШ [7,8,9]. Это послужило основанием для использования ритуксимаба у больной СКВ, сочетающейся с СШ, у которой развились тяжелая иммуноопосредованная панцитопения и энцефаломиелополирадикулоневрит на фоне генерализованного криоглобулинемического язвенно-некротического васкулита.

Больная С.Е.Е., 1962г.р., находилась на стационарном лечении в 5 ревматологическом отделении ГУ ИР РАМН с 28/X 2005г. по 16/I 2006г. с диагнозом: Системная красная волчанка, острое течение, активность 3 степени, с поражением суставов (неэрозивный артрит), сосудов (генерализованный язвенно-некротический васкулит), ретикулоэндотелиальной системы (генерализованная лимфаденопатия в анамнезе, гепатомегалия, лихорадка), центральной и периферической нервной системы (энцефаломиелорадикулоневрит с поражением сфинктеров мочевого пузыря и кишечника), почек (мочевой синдром), гематологическими (аутоиммунная панцитопения) и трофическими (алопеция, значительная потеря веса) нарушениями. Синдром Шёгрена (двусторонний паренхиматозный паротит, увеличение околоушных слюнных желёз 2 степени, гипофункция слюнных желёз 3 степени, ангулярный стоматит).

Из анамнеза: в VIII 2004г. - лихорадка до 39°C, артралгии, скованность в суставах кистей, парестезии 1-3 пальцев рук. Лечение НПВП. С XI 2004г. -

значительное увеличение околоушных слюнных желез (ОУЖ), артралгии, артриты межфаланговых суставов кистей. 28/III-22/IV 2005г. стационарное лечение в ГУ ИР РАМН. Состояние удовлетворительное. Т 37,2-37,4°C. Пальпировались мягкие, диффузно увеличенные ОУЖ. Генерализованная лимфаденопатия: затылочные, подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные и паховые лимфоузлы плотные, безболезненные, подвижные, размером до 2-2,5 см в диаметре. Артриты лучезапястных суставов, множественные тендиниты и энтезопатии. По другим органам без видимой патологии. Данные обследования: Нб-108-112 г/л, лейкоц.-7,0-10,3х10⁹, тр.-247-405х10⁹, СОЭ-40-60мм/ч, гамма-глобулины - 38,7-41,4%, АНФ-1/320 Н, анти-ДНК-54ед. (N-до 30ед.), криопреципитины-4+, РФ-1/80, ЦИК 492ед.оп.пл. (N-до 130 ед.оп.пл.). Ан.мочи по Нечипоренко - лейкоц.-3800/мл, эритроц.-1400/мл, цилиндры-57. Сцинтиграфия с Ga-67:повышенное накопление радиофармпрепарата в левой ОУЖ, лимфоузлах нижней трети шеи слева (слабой интенсивности). Сиалометрия-0,3мл. Сиалография - выраженная стадия паренхиматозного паротита. Биопсия малых слюнных желез нижней губы - лимфогистиоцитарная инфильтрация до 200 клеток в поле зрения микроскопа. Тест Ширмера -более 35мм. Офтальмоскопия - прекорнеальная пленка стабильная, структура ее не нарушена; время образования "сухих пятен" более 15 сек; окраска бенгальским розовым и флюоресцеином отрицательная.

Для исключения иммуноцитомы больной было проведено иммуноморфологическое исследование биоптатов ОУЖ и шейного лимфоузла. Иммуногистохимическое исследование выполнялось с панелью моноклональных антител к CD20, 79a, 138, 3, 4, 43, 21, 23, 5, 10. IgM, IgD, IgG, IgA, bcl2, bcl6, bcl10, Ki67. В ткани лимфоузла рисунок строения сохранен; CD20, CD79a экспрессируются на клетках преимущественно коркового слоя, CD5 экспрессируются на Т-клетках коркового слоя и паракортикальной зоны, реакция с CD138,CD3, bcl-10-сомнительна, CD43 экспрессируется на Т-клетках паракортикальной зоны и коэкспрессируется на части В-клеток; плазматические клетки являются поликлональными, содержат как IgG, так и IgA, часть плазматических клеток экспрессирует IgM и IgD, которые кроме того определяются на лимфоидных клетках в зародышевых центрах и маргинальной зоне фолликулов (IgM) или в зоне мантии (IgD); в центрах размножения фолликулов широкая развитая сеть фолликулярных дендритных клеток, CD21 и CD23 позитивная, центры размножения фолликулов экспрессируют CD10,bcl6, не экспрессируют bcl 2, который определяется на В-клетках маргинальной и мантийной зоны; экспрессия Ki67 отмечается в основном на клетках зародышевых центров. В ткани слюнной железы диффуз-

ный лимфоидноклеточный инфильтрат, содержащий В- и Т-клетки в равном соотношении, CD20,CD79a,CD5-позитивные, с формированием фолликулов с центрами размножения, аналогичных по иммуноархитектонике лимфоузлу. Заключение - в ткани лимфоузла явления реактивной гиперплазии смешанного типа, реактивный плазмцитоз; в ткани слюнной железы реактивные лимфоплазматические инфильтраты.

Таким образом, на основании проведенного обследования была диагностирована СКВ в сочетании со стоматологическими проявлениями СШ. Учитывая высокую иммунологическую активность, больной была проведена пульс-терапии (ПТ) с введением 240мг дексавена и 1200мг циклофосфана. В результате регрессировала лимфаденопатия, вошли в анатомические границы ОУЖ, исчезла лихорадка и боли в суставах и периартикулярных тканях. Больная выписана на поддерживающих дозах метилпреднизолона-8мг/сут в сочетании с лейкораном 6мг/сут. Рекомендованную терапию не принимала и находилась только на 4мг/сут метилпреднизолона.

В VII 2005г у больной появилась рецидивирующая пурпура на нижних конечностях и язва на задней поверхности нижней трети голени. Проведено 3 сеанса криоафереза в сочетании с ПТ (метилпреднизолон 1,5г + циклофосфан 1,2г), на фоне чего регрессировала пурпура, но сохранялась язва на голени. В X 2005г. нарастала выраженная слабость, появились затруднение при ходьбе, учащенное мочеиспускание до 30 раз в сутки, лихорадка, выпадение волос, значительное снижение веса, затем исчезли позывы на самостоятельное мочеиспускание и дефекацию. Больная поступила в тяжелом состоянии в Талдомскую районную больницу, где диагностирована острая почечная недостаточность. Далее с предполагаемым диагнозом полный поперечный миелит на фоне генерализованного язвенно-некротического васкулита 28/X-2005г. госпитализирована в 5-е ревматологическое отделение ГУ Института ревматологии РАМН.

Поступила с жалобами на выраженную слабость, утомляемость, значительную потерю веса (15 кг за 2 мес.), лихорадку до 39°C в течение месяца, незаживающую язву на голени (фото) и язвенно-некротические высыпания в области ягодиц, невозможность самостоятельно передвигаться, отсутствие позывов на мочеиспускание и дефекацию.

При поступлении состояние крайне тяжелое, Т-39°C, выраженная бледность конъюнктивы век, явления ангулярного стоматита, язвенно-некротические высыпания на коже ягодиц и васкулитная язва на н/трети голени (см. фото на цветной вклейке), нарушение трофики (частичная алопеция, истощение), гепатомегалия. Сознание спутано, периодически возникают бредовые и галлюцинаторные расстройства. Грубые нарушения рефлек-

сов нижних конечностей, отсутствие позывов на мочеиспускание и дефекацию. Данные лабораторного обследования: Нб 58 г/л, эритроц. 2,3 млн/мкл, лейкоц. 1,5 тыс/мкл, тромбоц. 50 тыс/мкл, ретикулоциты 5%, проба Кумбса - отрицательна, общ.белок 76 г/л, альбумины 30,8%, α_1 - 6,8%, α_2 - 15%, β - 12,8%, γ - 34,6%, РФ 1/80, АНФ 1/640 Н, анти-ДНК 43 ед., криоглобулинемия нет, С4 5мг% (норма 17-35), АНФ-Нер-2 1/1280Н, Sm+. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровня IgG-306 (N 95-235МЕ/мл), ЦИК-492 (N до 140 ед); следовая протеинурия перегрузки. При нейрофизиологическом обследовании: двигательная полиневропатия по аксональному типу. Заключение невропатолога: энцефаломиелополирадикулоневрит.

Таким образом, на основании проведенного обследования диагноз аутоиммунно-опосредованной панцитопении и энцефаломиелополирадикулоневрита на фоне генерализованного язвенно-некротического васкулита не вызывал сомнений. Больной был поставлен постоянный катетер в мочевой пузырь, проведена катетеризация подключичной вены и начата массивная терапия глюкокортикоидами и цитотоксиками. На фоне введения 5,0 г метилпреднизолона и 1,0 г циклофосфана в течение пяти дней нарастало снижение уровня гемоглобина-48 г/л, лейкоц.-0,8 тыс/мкл, тромбоц.-28 тыс/мкл, в связи с чем было решено по жизненным показаниям пойти на терапию ритуксимабом. Ритуксимаб вводился ежедневно внутривенно капельно в течение трёх недель (400 мг-400 мг-500 мг). Параллельно больная получала метилпреднизолон в/в капельно в ежедневной дозе 250 мг. Появилась отчетливая положительная динамика гематологических показателей, регрессировали проявления цереброваскулита, восстановилась функция кишечного сфинктера и частично - функция сфинктера мочевого пузыря, по данным электронейрографии отсутствовало прогрессирование энцефаломиелополирадикулоневрита. После третьей инфузии ритуксимаба больная получала метилпреднизолон 500 мг/сут в/в капельно и 32 мг/сут перорально. Однако через месяц после третьей инфузии ритуксимаба вновь отмечено снижение всех гематологических показателей. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии высокими дозами глюкокортикоидов и цитотоксиков (ПТ метилпреднизолоном 3 г и циклофосфаном 1 г) была выполнена 4-я инфузия ритуксимаба в дозе 500 мг в сочетании с ПТ метилпреднизолоном и циклофосфаном. Пероральная доза метилпреднизолона увеличена до 48 мг/сут. Динамика уровней иммуноглобулинов и гематологических показателей представлена на рис. 1-5.

На фоне комбинированной терапии ритуксимабом, высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана достигнута стойкое улучшение гемато-

логических показателей, исчезла лихорадка, восстановилась функция кишечника и мочеиспускания, достигнута положительная динамика энцефаломиелополирадикулоневрита, подтвержденная электронейрографически, заэпителизировались язвенно-некротические дефекты; больная стала самостоятельно передвигаться и обслуживать себя. Единственным побочным действием, наблюдаемым при терапии ритуксимабом, было снижение уровня лейкоцитов за счет нейтрофилов на пятый день после первой и четвертой инфузий препарата (рис.6).

Обсуждение

Как и в случаях, ранее описанных F.Petschner et al., M.Tokunaga et al. [7,8], мы использовали ритуксимаб для лечения "катастрофической" СКВ по жизненным показаниям. Это первый опыт использования ритуксимаба у больной СКВ в сочетании с СШ с аутоиммунноопосредованной панцитопенией, энцефаломиелополирадикулоневритом на фоне язвенно-некротического васкулита. Учитывая, что прогрессирование гематологических и неврологических нарушений быстро нарастало, несмотря на массивную терапию глюкокортикоидами и цитотоксиками, положительные результаты, достигнутые после первых 3-х инфузий ритуксимаба, можно отнести только к терапевтическому эффекту именно этого биологического агента. В лечении использовалась классическая схема еженедельного применения препарата с фоновым ежедневным введением 250 мг метилпреднизолона в/в капельно. После окончания 3-х недельного лечения у больной наблюдалось повышение уровней лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов практически до нормальных значений, восстановилась работа сфинктера прямой кишки и стабилизировалась неврологическая симптоматика. Как и в ранее опубликованных исследованиях по лечению ритуксимабом больных СКВ [10] и СШ [9], мы не столкнулись с тяжелыми побочными проявлениями, за исключением лейкопении на 5-й день после первой инфузии препарата. Анализ показал, что общее снижение лейкоцитов происходило за счет падения нейтрофилов (до уровня $0,2 \times 10^9/\text{л}$). Развитие нейтропении у 2-х больных СКВ до $0,6 \times 10^9/\text{л}$ на 10-й и 15-й день после введения 500 мг ритуксимаба наблюдали J.E.Gottenberg et al. [11].

Эффект монотерапии ритуксимабом у нашей больной держался в течение месяца. К сожалению, из-за наличия аутоиммунной лейкопении невозможно было выделить из крови лимфоциты для оценки уровня В-клеток. Ежедневный подсчет лейкоцитарной формулы крови показал, что терапевтический эффект сохранялся при истощении лимфоцитов до уровня $0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$, а при повышении лимфоцитов до $1,1 \times 10^9/\text{л}$ вновь фиксировалось развитие панцитопении. Потребовалось проведение 4-

Рисунок 1

Динамика уровня иммуноглобулинов до и после инфузий Rituximab (400 мг – 400 мг – 500 мг с интервалом в 1 неделю)

Показатель (норма)	До	После
Гаммаглобулины (9-23%)	39%	19%
IgG (95-235 МЕ/мл)	306	127
IgA (55-250 МЕ/мл)	175	142
IgM (60-405 МЕ/мл)	163	57
ЦИК (до 140 ед)	492	36

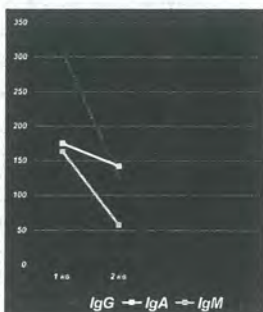


Рисунок 4

Динамика гематологических показателей на фоне терапии

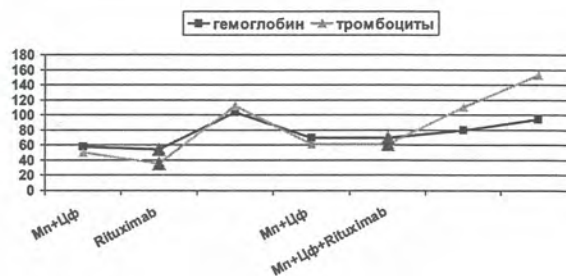


Рисунок 2

Динамика гемоглобина и тромбоцитов Rituximab ▲ 2.XI 9.XI 16.XI 16.XII

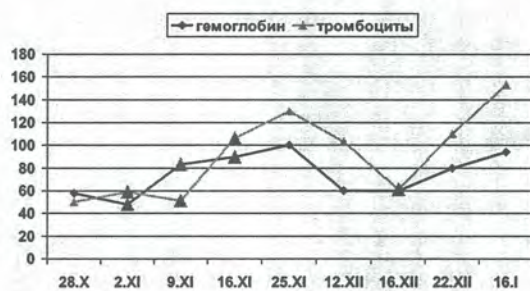


Рисунок 5

Динамика гематологических показателей на фоне терапии

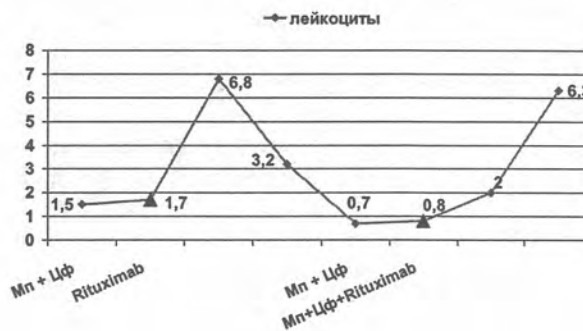


Рисунок 3

Динамика лейкоцитов Rituximab ▲ 2.XI 9.XI 16.XI 16.XII

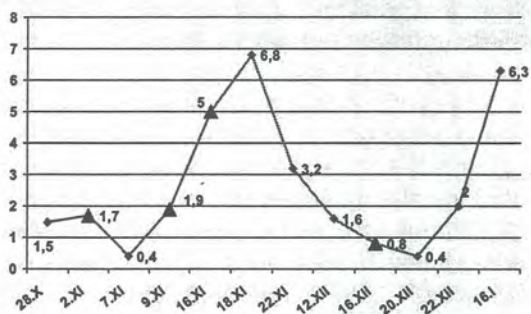
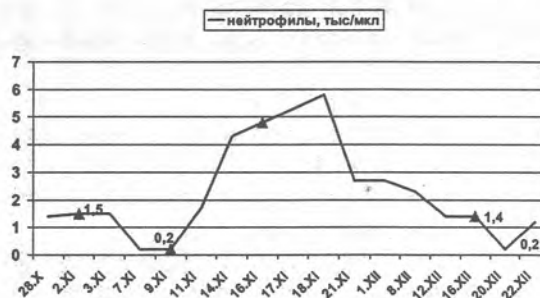


Рисунок 6

▲ Rituximab



й инфузии ритуксимаба, но уже в комбинации с ПТ метилпреднизолоном 3 г и циклофосфаном 1 г и последующим приемом 48 мг/сут метилпреднизолона. Через месяц после последней инфузии ритуксимаба достигнута полная ремиссия гематологических нарушений, заэпителизовались язвенно-некротические дефекты, восстановилась работа сфинктеров мочевого пузыря и кишечника, достигнута положительная динамика клинических и нейрофизиологических проявлений энцефаломиелопирадикулоневрита. Несмотря на длительное существование панцитопении, наличия входных ворот для вторичной инфекции (катетеризация мочевого пузыря и центральной вены), полной обездвиженности пациентки в течение месяца, мы не зафиксировали инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом, что совпадает с точкой зрения многих исследователей о невысокой частоте таких осложнений [8-11]. Нормализация уровней иммуноглобулинов и снижение титра антител к ДНК коррелировали со значительным клиническим улучшением у больной. Аналогичные лабораторные сдвиги наблюдались практически во всех опубликованных исследованиях, посвященных ис-

пользованию ритуксимаба в лечении СКВ, СШ, криоглобулинемического васкулита [7-11].

Наше наблюдение показывает, что монотерапия ритуксимабом может улучшить гематологические и неврологические проявления при СКВ, однако в тяжелых случаях комбинированная терапия с высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана является более предпочтительной. Дальнейшие исследования позволят ответить на вопрос, в каких случаях должна использоваться монотерапия ритуксимабом в лечении СКВ, а в каких предпочтительнее комбинированное лечение. Наличие реактивного плазмцитоза и лимфоплазмцитарной инфильтрации в ткани ОУЖ явилось предвестником развития "катастрофического" течения СКВ у данной больной, что подтверждает гипотезу о нарушенной В-клеточной активации и дифференциации в клетки-памяти или плазматические эффекторные клетки при этом заболевании [1]. Использование препарата ритуксимаб в таких ситуациях может спасти от трагического исхода многих больных с жизнеугрожающими проявлениями СКВ и СШ [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Grammer A.C., Lipsky P.E. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Res. Therap.*, 2003, 5, 4, 22-27.
2. Jonsson R., Gordon T.P., Kontinen Y.T. Recent advances in understanding molecular mechanisms in the pathogenesis and antibody profile of Sjogren's syndrome. *Curr. Rheumatol. Reports*, 2003, 5, 311-316.
3. Васильев В.И. Болезнь Шёгрена. *Русс.мед.журн.* 1998, 6, 18, 1206-1210.
4. Kassan S.S., Talal N. Sjogren's Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus/Mixed Connective Tissue Disease. In Talal N., Moutsopoulos H.M., Kassan S.S. (eds.). *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, 177-181.
5. Anolic J., Sanz I. B cells in human and murine systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2004, 16, 505-512.
6. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. Пособ. для врачей, под ред. Насоновой В.А., М., МИК, 2001.
7. Petschner F., Walker U.A., Schmitt-Graff A. et al. "Catastrophic systemic lupus erythematosus" with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD-20/rituximab. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 2001, 14, 126 (37), 998-1001.
8. Tokunaga M., Fujii K., Saito K. et al. Treatment of SLE with anti-CD-20 monoclonal antibody. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 2005, 8, 193-205.
9. Pijpe P., van Imhoff G.W., Spijkervet F.K. et al. Rituximab treatment in patients with Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52 (9), 2740-2750.
10. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Tsokos G.C. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005, 17, 560-567.
11. Gottenberg J.E., Guillemin L., Lambotte O. et al. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *ARD Online First*; 2004; Nov.26 as 10.1136/ard.2004.029694.
12. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. *Русс.мед.журн.*, 2005, 26, 1731-1735.

Поступила 15.01.06