# РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК 616.5–002.525.2–06:616.155.294] –036.8–085.277.3 (045) Клинический случай

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ТЯЖЕЛОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

***О.Л. Александрова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***Н.М. Никитина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук;* ***Н.А. Магдеева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***М.Ю. Шмелькова*** *— ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, врач ревматологического отделения;* ***С. Н. Григорьева —*** *ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, врач ревматологического отделения.*

## RITUXIMAB TREATMENT EFFICACY IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH SEVERE THROMBOCYTOPENIA

***O.L. Alexandrova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Assistant, Candidate of Medical Sciences;* ***N.M. Nikitina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Professor, Doctor of Medical Sciences;* ***N.A. Magdeeva —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Medical Faculty, Assistant, Candidate of Medical Sciences;* ***M.Yu. Shmelkova*** *— Saratov Regional Clinical Hospital, Department of Rheumatology;* ***S. N. Grigoryeva*** *— Saratov Regional Clinical Hospital, Department of Rheumatology.*

Дата поступления — 13.04.2018 г. Дата принятия в печать — 16.08.2018 г.

***Александрова О.Л., Никитина Н.М., Магдеева Н.А., Шмелькова М.Ю., Григорьева С. Н.*** **Эффективность применения ритуксимаба у больной системной красной волчанкой с тяжелой тромбоцитопенией.Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 417–419.**

Описан случай системной красной волчанки с тяжелой тромбоцитопенией у пациентки 55 лет. Стандартная терапия с использованием высоких доз глюкокортикоидов, циклофосфамида и внутривенного иммуноглобулина оказалась неэффективной. Применение ритуксимаба улучшило течение заболевания, позволило уменьшить выраженность тромбоцитопении, привело к исчезновению лейкопении, анемии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, тяжелая тромбоцитопения, ритуксимаб.

***Alexandrova OL, Nikitina NM, Magdeeva NA, Shmelkova MYu, Grigoryeva SN.*** **Rituximab treatment efficacy in a patient with systemic lupus erythematosus with severe thrombocytopenia.Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 417–419.**

The article presents a clinical case of systemic lupus erythematosus with severe thrombocytopenia in a 55 year old patient. The standard therapy of usage of high doses of glucocorticoids, cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin was not effective. Application of Rituximab improved the course of disease, decreased the severity of thrombocytopenia, led to disappearance of leucopenia and anemia**.**

**Key words:** systemic lupus erythematosus, severe thrombocytopenia, Rituximab.

**Введение.** Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием, для которого характерны: потеря толерантности к ядерным антигенам; нарушение активации Т- и В-лимфоцитов с дальнейшей поликлональной активацией В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела; образование иммунных комплексов, приводящих к повреждению различных органов и тканей [1]. За последние десятилетия в лечении СКВ достигнуты большие успехи. Выживаемость больных значительно выросла: она достигла 90% через 5 лет и около 80% через 20 лет после установления диагноза [2].

Однако ряд проблем, связанных с диагностикой и ведением больных СКВ, остается актуальным и на современном этапе. Нередко имеются сложности в трактовке отдельных проявлений, в частности гематологических нарушений, в преодолении рефрактерности к традиционным иммуносупрессивным методам лечения, что делает подход к терапии персонифицированным [3].

**Клинический случай.** Приводим клиническое наблюдение пациентки с СКВ со сложностью трактовки гематологического синдрома, наличием торпидной к лечению тромбоцитопении, потребовавшей назначения генно-инженерной биологической терапии.

**Ответственный автор** — Александрова Ольга Леонидовна
Тел.: +7 (906) 3142534
E-mail: o-l-aleksandrova@yandex.ru

У больной К., 55 лет, с 2013 г. периодически отмечались умеренная сухость во рту, припухлость лучезапястных суставов, суставов кисти, эритема лица после инсоляции, проходящие самостоятельно. От проведения обследования отказывалась. Через 2,5 года в связи с появлением общей слабости, геморрагической сыпи на конечностях, кровоточивости десен, умеренной анемии (гемоглобин 92 г/л, эритроциты 2,8х$10^{12}$/л, цветовой показатель (ЦП) 0,98), лейкопении (3,3х$10^{12}$/л), тромбоцитопении (105х$10^{12}$/л), повышением СОЭ до 45 мм/ч и похуданием на 8 кг в течение пяти месяцев обследована в терапевтическом отделении центральной районной больницы. В стационаре у больной были исключены: онкопатология, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты.

В дальнейшем в связи с нарастанием панцитопении (содержание эритроцитов 1,7х$10^{12}$/л, гемоглобина 53 г/л (ЦП 0,94), лейкоцитов 2,3х$10^{9}$/л, тромбоцитов 25х$10^{9}$/л) госпитализирована в клинику гематологии и профпатологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов). В ходе обследования в общем анализе крови сохранялась выраженная панцитопения, отмечалось ускорение СОЭ до 55 мм/ч, повышение уровня С-реактивного протеина (СРП) до 12 мг/л (норма до 7 мг/л). В биохимическом анализе крови отклонений от нормы обнаружено не было: уровень креатинина составлял 77 мкмоль/л, общий билирубина 18, непрямой билирубина 14 мкмоль/л, альбумин 36 г/л. В общем анализе мочи изменений не выявлено. При исследовании коагулограммы отмечалась умеренная наклонность к гипокоагуляции: повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 37 секунд при норме 24–34 секунды, протромбинового времени до 20 секунд при норме 14–18 секунд. Маркеры антифосфолипидного синдрома были отрицательными. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия отсутствовали. В результате выполнения стернальной пункции обнаружен нормоклеточный костный мозг с раздраженным красным ростком, угнетенным мегакариоцитарным ростком. При трепанобиопсии гребня подвздошной кости выявлено поражение всех трех кроветворных ростков, уменьшение элементов грануло- и эритропоэза. После проведения стернальной пункции, трепанобиопсии костного мозга гематологические заболевания (апластическая анемия, первичная иммунная тромбоцитопения) были исключены. На фоне приема метилпреднизолона (МП) 28 мг/день, трансфузии отмытых эритроцитов, тромбоконцентрата эффект был кратковременным. Вновь отмечалось усугубление анемии, лейкопении, тромбоцитопении, рецидивировали артрит суставов кисти, лучезапястных суставов, лихорадка.

В связи с обнаружением положительныго ревматоидного фактора (РФ) (120 Ед/мл), антител к ДНК (155 МЕ/мл), антинуклеарных антител (АНА-скрининг) обследование и лечение продолжены в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). С учетом гематологических изменений (лейкопения, тромбоцитопения), полиартрита, иммунологических нарушений (положительных АНА и антител к ДНК), фотосенсибилизации в анамнезе выставлен диагноз СКВ. Диагноз СКВ установлен в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (SLICC, 2012). У пациентки обнаружены 5 критериев заболевания, что свидетельствовало о достоверном диагнозе СКВ. В связи с вовлечением в патологический процесс только кроветворной системы и суставов у больной по шкале SELENA-SLEDAI было 8 баллов, что соответствовало умеренной степени СКВ. Однако из-за упорной лейкопении, тромбоцитопении, резистентных к лечению, активность СКВ расценена как высокая. С учетом умеренной сухости во рту, положительного РФ у больной обсуждалось наличие вторичного синдрома Шегрена, однако полного набора критериев данного заболевания не выявлено.

В связи с высокой активностью заболевания пациентке увеличили дозу МП внутрь до 1 мг/кг/день (68 мг/день) с дальнейшим постепенным снижением до 8 мг/день, назначили программную терапию МП 1000 мг внутривенно в режиме пульс-терапии 1 раз в месяц, затем 1 раз в 2 месяца. При повышении уровня тромбоцитов до 70х$10^{9}$/л к лечению добавлена программная терапия циклофосфамидом 600–1000 мг внутривенно в режиме пульс-терапии 1 раз в месяц, периодически — внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Через 9 месяцев лечения суммарная доза ЦФ составила 3 грамма. Эффект от лечения был умеренным: уменьшилась общая слабость, исчезли геморрагические проявления, нормализовались острофазовые (СОЭ, СРП) и иммунологические показатели (антитела к ДНК, РФ), уменьшились анемия (число эритроцитов 3,7х$10^{12}$/л, гемоглобин 110 г/л, ЦП 0,89), лейкопения (3,8х$10^{9}$/л), но сохранялась упорная тромбоцитопения (36-60х$10^{9}$/л).

С учетом упорной тромбоцитопении больная повторно консультирована гематологом. Мнение о диагнозе осталось прежним, данных в пользу гематологических заболеваний, в том числе лимфопролиферативных, выявлено не было. При исследовании антител к тромбоцитам получено пограничное значение: 1:10 при норме менее 1:10, что не исключает иммунного характера тромбоцитопении. На протяжении полутора лет не удалось добиться стойкой нормализации уровня лейкоцитов, эритроцитов, повышения содержания тромбоцитов (уровень тромбоцитов по-прежнему составлял 25-50х$10^{9}$/л, периодически снижаясь до 14х$10^{9}$/л).

Для уточнения диагноза, коррекции лечения больная была направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва). В данном учреждении подтвержден диагноз СКВ с ведущим гематологическим синдромом (тромбоцитопения, лейкопения), синдромом Шегрена (паренхиматозный паротит, положительные антитела Ro/La, положительный РФ). Продолжена проводимая терапия. Выполнены пульс-терапия МП 500 мг №3, введения ВИГ в суммарной дозе 17,5 г, на фоне терапии отмечено улучшение состояния, уменьшение выраженности тромбоцитопении до 150 х$10^{9}$/л. При выписке рекомендовано продолжить программную терапию глюкокортикоидами, пероральный прием МП в дозе 8 мг/сут., гидроксихлорохина 400 мг/сут., увеличить дозы ВИГ, при отсутствии эффекта добавить к лечению генно-инженерные биологические препараты: ритуксимаб в дозе 1–2 г внутривенно каждые 24 недели под контролем переносимости терапии, уровня IgG и количества В-лимфоцитов крови.

При последующем наблюдении в ревматологическом отделении в течение четырех месяцев на фоне проведения рекомендованной терапии состояние больной было удовлетворительным. Уровень тромбоцитов крови составлял 105-140х$10^{9}$/л, лейкоцитов 3,3–3,9х$10^{9}$/л; содержание эритроцитов, гемоглобина, острофазовых показателей (СОЭ, СРП) были в норме.

На 5-м месяце лечения отмечено снижение уровня тромбоцитов до 70х$10^{9}$/л, в связи с чем к лечению до-

бавлен ритуксимаб 1,0 г внутривенно каждые 24 недели. Переносимость ритуксимаба была удовлетворительной: уровни IgG и В-лимфоцитов не выходили за пределы нормы. Больная продолжала прием плаквенила 200 мг/день, МП 8 мг/день. На фоне данной терапии улучшилось качество жизни: исчезла общая слабость, уменьшилась сухость во рту. Показатели тромбоцитов в течение двух лет терапии ритуксимабом стабилизировались и составляли 160-170x$10^9$/л. Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, острофазовых показателей соответствовало норме. Степень активности стала минимальной, индекс активности по шкале SELENA-SLEDAI составлял 1 балл.

**Обсуждение.** Данное клиническое наблюдение иллюстрирует сложность диагностики и лечения пациентки с СКВ, у которой в клинике преобладал гематологический синдром с торпидной к лечению тромбоцитопенией. Обследование пациентки для уточнения причины тромбоцитопении проводилось согласно протоколу [4, 5]. У больной оценивались особенности анамнеза, объективных данных, проводились лабораторные и инструментальные исследования: общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, миелограмма, морфологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия гребня подвздошной кости), иммунологические исследования (определение антител к тромбоцитам, антител к ДНК, антинуклеарных антител, РФ), исследование маркеров антифосфолипидного синдрома, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, онкопоиск, исключение медикаментозной тромбоцитопении.

Несмотря на то что иммунная тромбоцитопения расценена как вторичная в рамках системного заболевания, диагноз СКВ с учетом пяти критериев был достоверным, преобладание в клинике упорного гематологического синдрома требовало совместного ведения данной пациентки ревматологами и гематологами.

При динамическом наблюдении обращал на себя внимание тот факт, что на фоне лечения адекватными дозами глюкокортикоидов, циклофосфамида, ВИГ улучшалось общее состояние больной, снижались до нормы острофазовые (СОЭ, СРП) и иммунологические показатели (антитела к ДНК, РФ), однако тромбоцитопения оставалась торпидной к лечению. По мнению ведущих отечественных и зарубежных гематологов, обследование пациентов при наличии тромбоцитопении неясного генеза не должно быть однократным. Дифференциальную диагностику первичной иммунной и вторичных тромбоцитопений следует проводить на протяжении всего заболевания при отсутствии стойкого клинического эффекта, так как генез и первичных и вторичных тромбоцитопений очень сложен и возможен переход одного варианта в другой [6, 7]. В связи с этим больная неоднократно консультирована гематологом и для уточнения диагноза направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва), где диагноз СКВ был подтвержден, рекомендовано увеличение доз ВИГ, при неэффективности терапии предложено добавить к терапии ритуксимаб.

В настоящее время при наличии прогностически неблагоприятных вариантов, к которым относится и торпидная к лечению тромбоцитопения, в лечении больных СКВ, наряду с высокими дозами глюкокортикоидов, применением программной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, используется ВИГ [8].

С учетом отсутствия стойкой нормализации уровня тромбоцитов на фоне программной терапии и введения ВИГ к лечению добавлена терапия генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD-20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию субпопуляций В-клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ [9]. Ритуксимаб является перспективным средством для лечения больных СКВ, у которых стандартная терапии глюкокортикоидами и цитостатиками неэффективна [10]. Ритуксимаб с положительным эффектом применяется для лечения больных с тяжелым течением СКВ, в том числе торпидной тромбоцитопенией, на протяжении десяти лет [11].

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность ритуксимаба при лечении тяжелого гематологического синдрома у больной СКВ, резистентного к стандартной терапии.

**Выводы.** Диагностика и лечение СКВ остаются сложной задачей. Для своевременной постановки диагноза и назначения адекватного лечения требуется участие врачей различных специальностей. При вариантах течения СКВ с торпидной к лечению тромбоцитопенией необходим персонифицированный подход к выбору терапии, включающей, наряду с глюкокортикоидами, цитостатическими препаратами и высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, генно-инженерные биологические препараты.

**Авторский вклад:** написание статьи — О.Л. Александрова, Н.М. Никитина, Н.А. Магдеева, М.Ю. Шмелькова, С. Н. Григорьева; утверждение рукописи для публикации — Н.М. Никитина.

## References (Литература)

1. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. Arthritis Rheum 2007; 56 (7): 2344–51.

2. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. Am J Med 2006; 119 (8): 700–6.

3. Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases — Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2015; 2: 169–82. Russian (Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН 2015; 2: 169–82).

4. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 191–7.

5. Melikyan AL, Pustovaya EI, Kalinina MV, et al. Diagnostic approach for thrombocytopenia. Hematology and Transfusiology 2016; 61 (1 Suppl 1): 23. Russian (Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Калинина М.В. и др. Диагностический подход при тромбоцитопении. Гематология и трансфузиология 2016; 61 (Приложение 1): 23).

6. Melikyan AL, Pustovaya EI, Egorova EK, et al. Differential diagnosis of thrombocytopenies. Oncohematology 2017; 12 (1): 78–87. Russian (Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. Онкогематология 2017; 12 (1): 78–87).

7. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood 2009; 11 (26): 6511–21.

8. Soloviev SK, Aseeva EA, Torgashina AV. Intensive therapy of autoimmune rheumatic diseases. RMJ 2010; 11 (375); 18: 748–51. Russian (Соловьев С. К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний РМЖ 2010; 11 (375); 18: 748–51).

9. Chambers SA, Isenberg DA. Anti-B-cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. Lupus 2005; 14 (3): 210–4.

10. Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patient with systemic lupus erythematosus refractory to standart therapy in the long-term follow-up. Rheumatology Science and Practice 2014; 52 (2): 159–68. Russian (Цанян М.Э., Соловьев С. К., Торгашина А.В. и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология 2014; 52 (2): 159–68).

11. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti-B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. Lupus 2013; 22 (7): 664–74.