

DOI: 10.15690/pf.v12i3.1359

А.А. Лебеденко, А.М. Сарычев, А.В. Харламова, Е.В. Носова, Е.А. Тарасова, К.В. Гринько

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Опыт применения ритуксимаба у девушки с тяжелым течением системной красной волчанки

Контактная информация:

Лебеденко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7 (863) 250-40-43, e-mail: leb.rost@rambler.ru

Статья поступила: 12.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Тяжелые осложнения системной красной волчанки, такие как антифосфолипидный синдром, генерализованный васкулит, тяжелые поражения центральной нервной системы, сохраняют свою актуальность для изучения. Проблемой остается закономерное и частое развитие побочных эффектов на фоне высокодозной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. В связи с этим значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии этого заболевания, селективно влияющих на ключевые звенья ее патогенеза. В статье представлен случай тяжелого течения системной красной волчанки с поражением центральной нервной системы, протекающей с выраженной клинической и лабораторной активностью, приведшей к развитию осложнений при применении стандартных схем терапии. Продемонстрирована быстрая и значительная эффективность ритуксимаба в комбинированном лечении тяжелых форм системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, антифосфолипидный синдром, васкулит, подростки, моноклональные антитела, В лимфоциты, ритуксимаб.

(Для цитирования: Лебеденко А. А., Сарычев А. М., Харламова А. В., Носова Е. В., Тарасова Е. А., Гринько К. В. Опыт применения ритуксимаба у девушки с тяжелым течением системной красной волчанки. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 323–326. doi: 10.15690/pf.v12i3.1359)

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов. Это одна из наиболее тяжелых аутоиммунных болезней человека. На сегодняшний день основной остается полиэтиологическая концепция возникновения СКВ, когда под влиянием неблагоприятных условий начинает действовать любой из триггерных факторов, приводящих в конечном счете к запуску патологического процесса [1–4].

Характерная особенность СКВ — многообразие дебютов заболевания и его клинических проявлений. Обычно болезнь начинается с одного или нескольких симптомов: необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, полисерозитов, поражения почек, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов. Клиническая картина в дебюте заболевания может разительно отличаться от классических описаний СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения не только у врачей общего про-

А.А. Lebedenko, A.M. Sarychev, A.V. Kharlamova, E.V. Nosova, E.A. Tarasova, K.V. Grin'ko

Rostov State Medical University Public Health Ministry of the Russian Federation

Experience of Using Rituximab in a Girl with Severe Systemic Lupus Erythematosus

Heavy complications of systemic lupus erythematosus, such as the anti-phospholipin syndrome, generalized vasculit and severe defeats of the central nervous system continue to remain relevant. There is a frequent development of side effects against high-dose therapy by glucocorticosteroids and cytostatics. In this regard the development of new methods of pathogenetic therapy, selectively influencing the segments of its pathogenesis, is vitally important. The article features a heavy case of systematic lupus erythematosus with central nervous affection where clinical and laboratory activity led up to the development of complications during the usage of the standard therapy schemes. The rapid and significant effectiveness of Rituximab in a complex treatment of heavy forms of systemic lupus erythematosus was demonstrated.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus-nephrite, anti-phospholipin syndrome, vasculit, adolescents, B-lymphocytes, Rituximab.

(For citation: Lebedenko A. A., Sarychev A. M., Kharlamova A. V., Nosova E. V., Tarasova E. A., Grin'ko K. V. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 323–326. doi: 10.15690/pf.v12i3.1359)

филя, но и у ревматологов. Не случайно СКВ называют «болезнью-хамелеоном», или «великим имитатором болезней»: существует около полусотни заболеваний, требующих проведения дифференциальной диагностики с СКВ, особенно на начальных стадиях развития болезни (ювенильный идиопатический артрит, системные васкулиты, системная склеродермия, идиопатические воспалительные миопатии, первичный антифосфолипидный синдром, лекарственная волчанка, инфекционные заболевания, лимфопролиферативные процессы и др.) [3].

Системная красная волчанка — заболевание, в патогенезе которого особенно важно образование аутоантител и иммунных комплексов, что приводит к хроническому воспалительному процессу, затрагивающему многие органы и системы.

Современные схемы лечения с использованием высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном, и цитотоксических иммуносупрессоров (циклофосфамид, азатиоприн) значительно улучшили непосредственную и отдаленную выживаемость больных СКВ. Однако, отдельные тяжелые формы СКВ, прежде всего катастрофический антифосфолипидный синдром, генерализованный васкулит, тяжелые поражения центральной нервной системы, ухудшают и без того серьезный прогноз. Проблемой остается закономерное и частое развитие побочных эффектов на фоне высокодозной терапии ГКС и цитостатиками. В связи с этим принципиальное значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии СКВ, селективно влияющих на ключевые звенья ее патогенеза [5].

Представляет интерес применение ритуксимаба, в том числе при развитии волчаночного энцефалита. Препарат представляет собой химерное анти-CD20 моноклональное антитело, содержащее человеческий IgG1k-компонент и вариабельный мышинный регион. Антиген CD20 экспрессируется на поверхностях пре-, наивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти и никогда — на плазматических и стволовых клетках. Ритуксимаб вызывает деплецию В лимфоцитов, что позволяет успешно лечить гуморально-клеточные аутоиммунные заболевания, которым и является СКВ [6].

Существует значительное число описанных клинических случаев и сообщений из регистров, подтверждающих возможность эффективного лечения тяжелых и резистентных вариантов СКВ с помощью ритуксимаба у взрослых [6, 7], при этом в литературе имеется лишь небольшое число публикаций, посвященных применению ритуксимаба при СКВ у детей [5]. В связи с этим мы предлагаем вашему вниманию клинический случай, который демонстрирует трудности дифференциальной диагностики системных заболеваний соединительной ткани, эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов (в данном примере — ритуксимаба) в терапии тяжело протекающей системной красной волчанки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

21 февраля 2013 г. в детское отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета в тяжелом состоянии поступила девушка Герел А., 16 лет, с жалобами на повышение температуры тела до 38–38,5°C, выраженную слабость, сонливость;

высыпания в области скуловых дуг, нижних и верхних конечностей.

Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок от 3-й беременности (от первой — дочь, 28 лет, здорова; от второй — дочь, 25 лет, здорова), протекавшей на фоне гестоза первой половины, третьих срочных родов, с натальной травмой шейного отдела позвоночника, парезом Эрба справа, гипербилирубинемией. Масса тела при рождении составила 3000 г, длина тела — 50 см. Росла и развивалась соответственно возрасту.

Инфекционный анамнез: острые респираторные вирусные инфекции 2–3 раза в год, ветряная оспа в 12 лет.

Аллергологический анамнез: у матери атопический дерматит.

Девочка привита в соответствии с возрастом. Реакция Манту в 2012 г. отрицательная.

Больна с января 2013 г., когда впервые появились высыпания полиморфного характера (в том числе кольцевидные, пятнисто-папулезные) на коже ладоней, локтей, щек, нижних конечностей, а также покраснение в области десны верхней челюсти. В это же время отмечены подъемы температуры тела до 38,8°C в вечерние часы. Консультирована дерматологом по месту жительства, поставлен диагноз острой крапивницы, по поводу чего получала хлоропирамин, глюконат кальция, цетиризин, местно — метилпреднизолона ацепонат. На фоне лечения через 2 нед высыпания стали менее выраженными.

11.02.2013 появились отеки в области лица, нижних конечностей, боли в области голеностопных суставов, мелких суставов кистей; возобновились подъемы температуры тела до 38,5°C, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства. Результаты проведенного обследования выявили в клиническом анализе крови резкое снижение гемоглобина (47 г/л), эритроцитов ($2,5 \times 10^{12}$ /л), увеличение СОЭ до 48 мм/ч; в клиническом анализе мочи — лейкоцитурию (до 17 в п/з), протеинурию (1,0 г/л); гиперазотемии не было. После консультации детского кардиолога был поставлен диагноз: «Системная красная волчанка, подострое течение, активность 2-й степени, нефрит, реактивный перикардит». В отделении были проведены трансфузии эритроцитарной массы в объеме 300 мл № 2; а также антибактериальная, антигипертензивная (эналаприл), диуретическая (лазикс, верошпирон), антикоагулянтная терапия (гепарин). Отеки уменьшились, но в области нижних конечностей (голеностопные суставы, наружная поверхность стоп) появились мелкоточечные высыпания; сохранялась фебрильная лихорадка. 20.02.2013 назначен метилпреднизолон, на фоне введения которого температура тела нормализовалась, но сохранялась протеинурия (до 3 г/л) при отсутствии патологических изменений по данным биохимического анализа крови.

В связи с неэффективностью терапии ребенок направлен в детское отделение клиники РостГМУ (Ростов-на-Дону).

Объективные данные при поступлении: общее состояние тяжелое, температура тела 38,6°C; выраженная слабость, в контакт вступала замедленно, реагировала адекватно. Кожа бледная; в области скуловых дуг лица отмечены красные пятнисто-папулезные элементы, на локтях — участки гиперпигментации, на ладонях — признаки капиллярита, на нижних конечностях (преимущественно в области тыльной поверхности стоп,

голеностопных суставов) — мелкоточечная сыпь, участки гиперпигментации. Слизистые оболочки розовые, чистые. Отмечалась отечность лица, нижних конечностей, поясничной области. Пальпировались лимфатические узлы — подчелюстные, передне- и заднешейные размером 0,5×0,5 см: безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями, мягкой консистенции. В легких выслушивалось жесткое дыхание. Границы сердца находились в пределах возрастной нормы. Артериальное давление повышено до 160/110 мм рт. ст.

Аускультативно: тоны сердца приглушены, умеренная тахикардия, систолический шум в области верхушки. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание — 2–3 раза/сут, моча мутная.

В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (гемоглобин 81 г/л, число эритроцитов $3,47 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз до $12,9 \times 10^9/л$, нейтрофилез (сегментоядерные нейтрофилы 91%), увеличение СОЭ до 42 мм/ч. *В сыворотке крови:* гипопроотеинемия (общий белок 40 г/л), гиперкалиемия (6,1 ммоль/л), гипонатриемия (131 ммоль/л), гиперазотемия (креатинин 165 ммоль/л, мочевины 13,4 ммоль/л).

При иммунологическом обследовании: увеличение уровня CD3+, циркулирующих иммунных комплексов, резкое снижение уровня CD19+, активация нейтрофильного звена. По результатам иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции были исключены острые герпесвирусные инфекции. По данным ИФА также выявлено значительное повышение антител к н-ДНК — 305,9 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл), ревматоидному фактору — 115,7 Ед/мл (норма до 25 МЕ/мл), кардиолипину IgM — 35,23 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл); обнаружены LE-клетки.

В анализе мочи: протеинурия до 3 г/л, гематурия (эритроциты — все поля зрения), умеренная лейкоцитурия; суточная потеря белка составила 9,5 г.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени и увеличение селезенки, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы по типу умеренного отека, выраженные диффузные изменения паренхимы почек, свободная жидкость в брюшной полости.

При эхокардиографии отмечено небольшое скопление жидкости в полости перикарда (около 80–100 мл).

При спиральной томографии (СКТ) органов грудной клетки констатирован двусторонний плеврит.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга продемонстрировали признаки мультифокального кортико-субкортикального повреждения обеих гемисфер мозжечка, а также полушарий справа в височно-затылочной области, слева — в височно-затылочно-теменной области.

Ребенку был поставлен диагноз: «Системная красная волчанка с поражением кожи (ливеда, ангиит, капиллярит, «бабочка»), почек (нефрит с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией, острой почечной недостаточностью), центральной нервной системы (цереброваскулит с миастеническим синдромом), серозных оболочек (плеврит, перикардит, асцит); острое течение, высокая степень активности».

Пациентке назначена ежедневная пульс-терапия высокими дозами ГКС трехкратно в дозе 750 мг на вве-

дение с последующим переходом на пероральный прием в дозе 48 мг/сут; трехкратная пульс-терапия цитостатиками (циклофосфамид в дозе 750 мг 26.02.2013, 500 мг — 04.03.2013, 750 мг — 25.03.2013; антикоагулянтная и антиагрегационная терапия (эноксапарин натрия, дипиридамол); комбинированная антигипертензивная терапия (амлодипин, эналаприл, метопролол); диуретики (фуросемид, торасемид); антибактериальные (цефоперазон и сульбактам, меропенем, ванкомицин); препараты железа, витамины (цианокобаламин), стимуляторы гемопоэза (эритропоэтин).

23.03.2013 состояние девочки резко ухудшилось за счет развития симптомов нарушения мозгового кровообращения. Проведена коррекция противосудорожной терапии в виде назначения Депакина хроно по 500 мг/сут. Вечером того же дня развился гипертонический криз (АД 190/120 мм рт. ст.); отмечено усиление интенсивности головной боли, преимущественно в правой височной области; появление неоднократной рвоты, подергиваний верхних и нижних конечностей. Пациентка повторно консультирована неврологом, реаниматологом и переведена в палату интенсивной терапии. Вначале отмечена положительная динамика в виде уменьшения жалоб на головную боль, снижения уровня АД до 150/100 мм рт. ст. При проведении СКТ органов грудной клетки: двусторонний плеврит. Однако, 25.03.2013 у пациентки рецидив осложненного гипертонического криза: АД 200/120 мм рт. ст. с развитием тонико-клонических судорог, тошнотой и рвотой. Консультирована неврологом, поставлен диагноз: «Системная красная волчанка, волчаночный энцефалит, симптоматическая эпилепсия». Проведена коррекция противосудорожной терапии в виде увеличения дозы Финлепсина до 600 мг/сут, постепенной отмены Депакина. Усилены гипотензивная (назначен препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина I) и диуретическая терапия.

26.03.2013 отмечена резкая отрицательная динамика: уровень сознания — сопор; периодические хаотичные движения руками; зрачки умеренно расширены, фотореакция вялая; АД 190/105 мм рт. ст.; SaO₂ 99% на фоне кислородотерапии, без нее — 94%. Больная консультирована неврологом, установившим: уровень сознания — кома I; отсутствие фотореакции, менингеальных знаков; сохранение сухожильных рефлексов с рук и ног, патологические стопные знаки с двух сторон, мидриаз. При проведении СКТ головного мозга: признаки диффузных кортико-субкортикальных изменений головного мозга; отек головного мозга с признаками нисходящего транстенториального смещения.

Учитывая крайне тяжелое состояние пациентки, обусловленное нарастающей церебральной недостаточностью вследствие отека головного мозга, низкий уровень сознания, было принято решение о выполнении интубации трахеи, переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным лабораторных исследований отмечались гипокалиемия, вероятнее всего, на фоне диуретической терапии (3,0 ммоль/л), гипопроотеинемия (общий белок 40,9 г/л), повышение уровня мочевины (12,35 ммоль/л), уровень натрия в норме (141 ммоль/л). Продолжена противосудорожная, противоотечная, антибактериальная терапия, коррекция онкотического давления плазмы. Несмотря на усиление гипотензивной терапии (Пентамин), уровень АД оставался в пределах 160–180/110 мм рт. ст.

Принято решение о подключении к терапии генно-инженерного биологического препарата из группы блокаторов рецепторов В лимфоцитов — ритуксимаба — в дозе 375 мг/м² (500 мг на введение 1 раз в 7 дней). После первого введения ритуксимаба у пациентки появились признаки сознания: реагировала на интубационную трубку, появились позывы к рвоте, левой рукой тянулась к голове. Состояние оставалось крайне тяжелым, спонтанное дыхание имело патологический характер: брадипноэ 6–8 в мин чередовалось с тахипноэ до 30 в мин, АД 136/91 мм рт. ст.; при выходе из медикаментозного сна появлялись судорожные подергивания мимической мускулатуры. Сохранялись лабораторные изменения: гипокалиемия (3,0 ммоль/л), гипопропротеинемия (49,5 г/л), при этом признаков гиперазотемии не было; уровень натрия в пределах нормы. Через день уровень сознания больной — сопор: по команде открывала глаза,жимала руку; были сохранены движения в левой верхней, нижних конечностях, в правой верхней конечности — отсутствовали. Температура тела субфебрильная, АД 134/90–148/110 мм рт. ст. Суточный диурез 1560 мл, моча соломенно-желтого цвета. Пациентка переведена на вспомогательный режим ИВЛ. Антибактериальная терапия усилена назначением линезолида, с целью профилактики интеркуррентных инфекций подключен иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения. Учитывая отсутствие ясного сознания, необходимость в длительной респираторной поддержке, наличие высоких трахеальных, глоточных, небных рефлексов, для уменьшения мертвого пространства дыхательных путей была выполнена трахеостомия. На санацию трахеи больная реагировала быстрыми и значительными колебаниями гемодинамических показателей, что было расценено как дисфункция стволовых структур.

29.03.2013 пациентка находилась в сознании, дыхание спонтанное, обращенную речь понимала, выполняла простые команды, однако в правой руке движения по-прежнему отсутствовали. Проведена консультация окулиста, выявлен частичный птоз левого века. Гемодинамика стабильная. АД 130/99–140/95 мм рт. ст. Сохранялась пастозность лица, верхней половины туловища.

02.04.2013 г. проведена вторая инфузия ритуксимаба. Состояние продолжало улучшаться: была удалена тра-

хеостомическая трубка, осуществлен перевод в детское отделение. При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки обратного развития субкортикального повреждения полушарий.

09.04 и 16.04.2013 г. проведены очередные инфузии ритуксимаба, в план лечения был включен микофенолата мофетил по 1 г 2 раза в день. Учитывая стабилизацию общего состояния пациентки, снижение лабораторных показателей активности, начато постепенное снижение дозы метилпреднизолона.

Дальнейшее наблюдение за пациенткой выявило стабильную положительную клиническую динамику (отсутствие отеков; регрессия кожного синдрома, неврологической симптоматики, физикальных данных в легких; возможность самостоятельного передвижения; эпизодические жалобы на головную боль), и девочка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Введение ритуксимаба проводилось по следующей схеме: курсы — 1 раз в 6 мес, инфузии — 1 раз/нед в течение 4 последовательных недель. Побочных реакций на введение не отмечено. Девочка 1 раз в 3 мес поступает в детское отделение клиники РостГМУ для динамического наблюдения. К ноябрю 2013 г. суточная доза метилпреднизолона снижена до 16 мг/сут. Ребенок продолжает получать микофенолата мофетил 1 г 2 раза в день, а также антигипертензивную (ирбесартан, амлодипин), противосудорожную (карбамазепин), гемопозитическую (эноксапарин натрия; железа III гидроксид полимальтозат), антиагрегантную (дипиридамол), гастро- и гепатопротективную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба — химерного моноклонального антитела к В лимфоцитам — при тяжелом резистентном к терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками течении системной красной волчанки с поражением головного мозга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка: вопросы диагностики и ведения больных. *Ревматология*. 2013; 2 (80): 44–50.
2. Клинические рекомендации по ревматологии. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 429–481.
3. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. *Современная ревматология*. 2011; 4: 25–30.
4. Lockshin M. D. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*. 2006; 15: 753–6.
5. Каратеев Д.Е. Новые аспекты применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2010; 3: 68–72.
6. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Лисицын А.О. Ритуксимаб в педиатрической ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 3 (9): 54–62.
7. Соловьёв С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 1 (Прил.): 29–33.