

УДК 616.13/.14-002-08:615.032.3

М.М. САПАРБАЕВА, Б.Г. ИСАЕВА, Г.Х. ГАБДУЛИНА, Д.Ш. ОРАЗАЕВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТАХ



Сапарбаева М.М.

В статье представлены клинические случаи применения моноклональных антител (ритуксимаб) у больных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ).

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, ритуксимаб.

АНЦА-СВ-ассоциированные системные васкулиты – это некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3). К ним относятся гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросса, ЭГПА) [1]. Заболевания характеризуются упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, фатальным течением с трудностью контроля. В последние годы улучшилась диагностика АНЦА-СВ, что позволяет начать активную терапию в ранней стадии заболевания и улучшить прогноз пациентов. Эти заболевания объединяют не только сходные серологические особенности, некоторые клинические характеристики, но и близкие подходы к лечению. В качестве препарата для индукции ремиссии показано использование ритуксимаба (РТМ), который представляет собой моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20. В настоящее время РТМ зарегистрирован для лечения ГПА и МПА, показания к применению при СВ: преодоление стероидной зависимости на поздних сроках болезни (в случае неэффективности цитостатических препаратов), а в отдельных ситуациях может быть также использован для индукции ремиссии васкулита на ранней стадии болезни [2]. Существуют две схемы назначения РТМ: по 375 мг/м² внутривенно 4 недели подряд или по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. В дальнейшем введение РТМ по 1000 мг проводят 1 раз в 6 месяцев. Эффектив-

ность РТМ изучена в рандомизированных клинических исследованиях (RAVE, RITUXVAS, MAINRITSAN и др.), 8 открытых и 30 клинических наблюдениях [2, 3, 4].

Приводим наш собственный опыт применения РТМ при АНЦА-СВ.

Клинический случай 1. Пациентка Е., 50 лет. Считает себя больной с апреля 2014 года, когда отметила появление затрудненного носового дыхания, слабости. Лечилась у оториноларинголога с диагнозом: Острый ринофарингит, но эффекта не было. При обследовании выявлено ускорение СОЭ – 43 мм/ч, С-реактивный белок – 46,69 ед/мл, ANCA screen – 3,142 (норма до 1,0). В конце мая врачом был выставлен предварительный диагноз: болезнь Вегенера, назначен преднизолон 40 мг в течение 3 дней, рекомендована консультация ревматолога. В июне 2014 года госпитализирована в клинику внутренних болезней КазНМУ с диагнозом: Гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА, тяжелое обострение, с поражением верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, деструктивный пансинусит), органов слуха (мастоидит, снижение слуха), почек (изолированный мочевого синдром). Рекомендована стандартная индукционная терапия: метипред 32 мг/сут, пульс-терапия циклофосфаном (ЦФ) (1000 мг) с ГКС 250 мг в течение 3-6 мес. В июле 2014 года консультирована нефрологом, рекомендовано подключить мофетил микофеналат (ММФ) 1 г/сутки, ингибитор АПФ. Пациентка принимала последний препарат в течение 3 месяцев, затем самостоятельно отменила. Учитывая тяжесть состояния, для ускорения лечебного эффекта назначено сочетание с биологической терапией – РТМ (Мабтера) 1000 мг №2. Далее продолжалась терапия ГКС+ЦФ по схеме до ноября 2014 года. На фоне проводимой тера-

Контакты: Сапарбаева Майра Максutowна, ассистент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 707 455 31 76, e-mail: mairamax76@mail.ru

Contacts: Maira Maksutovna Saparbayev, Assistant of the Department of outpatient treatment of the KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. + 7 707 455 31 76, e-mail: mairamax76@mail.ru

пии пациентка отмечала положительную динамику в виде уменьшения слабости, заложенности носа и ушей, нормализовались лабораторные показатели (СОЭ – 5 мм/ч, СРБ – 3,32 мг/л, креатинин – 75,7 мкмоль/л, ANCA Anti-PR3, ANCA Anti-MPO – отрицательные). Пациентка постепенно снижала дозу метипреда на фоне неплохого самочувствия, в мае 2015 года самостоятельно отменила. В июле 2015 года вновь усиливаются насморк, заложенность носа, затрудненное носовое дыхание, головная боль и прогрессирующее снижение слуха. Консультирована ревматологом, рекомендовано продолжение приема метипреда 6 мг, пульс-терапия (ЦФ в дозе 1200 мг+ГКС по 500 мг ежемесячно, суммарно 1250 мг). С сентября отмечает прогрессивное снижение слуха, пользуется слуховым аппаратом. При обследовании в общем анализе крови выявляется небольшой лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ до 40 мм/ч. Биохимия крови: глюкоза – 5,9 ммоль/л, креатинин – 71,7 мкмоль/л, АЛТ – 16 U/L, АСТ – 13 U/L, СРБ – 42,05 мг/л, ANCA – 3,630 (норма 0-1). Рентгенография органов грудной клетки: без особенностей. МРТ головного мозга: МР-картина двухстороннего мастоидита. Консультирована оториноларингологом, который диагностировал двухсторонний острый гнойный бесперфоративный отит. Смешанная тугоухость III-IV степени. Системный васкулит неясной этиологии. Рекомендована антибактериальная терапия. Продолжались патогенетическая терапия метипредом (16 мг/сутки) и биологическая терапия РТМ 500 мг/неделю №4.

Оценка эффективности терапии позволила отметить позитивную динамику клинических проявлений. Состояние пациентки удовлетворительное. На фоне проводимой терапии пациентка отмечает уменьшение заложенности носа, шума в голове, в ушах, значительное улучшение слуха. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Лицо пастозно, кушингоидное. Формируется седловидная деформация носа. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система: визуально не изменена. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 125/85 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Положительная динамика лабораторных показателей (ОАК от 30.10.15: эр – 5,0 млн, НВ – 143 г/л, лейкоц – 11,5 тыс, тромб – 434 тыс, п/я – 4%, с/я – 66%, мон – 6%, лимф – 23%, СОЭ – 10 мм/ч. ANCA от 30.10.15 КР – 1,309 (норма 0-1).

Клинический случай 2. Пациентка К., 52 года, считает себя больной с января 2014 года, когда появились слабость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела до 37-38°C. Принимала самостоятельно аспирин. В мае 2014 года присоединились кашель с мокротой, одышка при небольшой нагрузке, кровянистые выделения из носа, боль при пальпации переносицы. При обследовании: на рентгенографии, компьютерной томографии грудной клетки выявили изменения в виде неравномерного снижения пневматизации, лим-

фаденопатии; ускорение СОЭ – 56 мм/час, повышение креатинина до 185 ммоль/л, изменения в анализах мочи (протеинурия 0,132 г/л, эритроцитурия 20 в п/зр), повышение АНЦА-скрининг и АНА в 3 раза, сравнительно с нормой. Проводилась дифференциация с туберкулезом, саркоидозом, бактериальными и грибковыми инфекциями легких. Назначалась терапия пульмонологом с диагнозом внебольничной пневмонии, урологом, нефрологом как хронический пиелонефрит без эффекта. Состояние пациентки ухудшалось, нарастал легочно-почечный синдром (кашель, кровохарканье, одышка, слабость), на рентгенограмме легких – множественные двусторонние округлые инфильтраты; повышение креатинина до 358 ммоль/л, эритроцитурии. Учитывая множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, в Городском ревматологическом центре выставлен диагноз: Системный васкулит, ассоциированный с АНЦА. Проводилась терапия кортикостероидами + ЦФ по схеме, ГКС 48 мг per os. Планировалось подключение биотерапии РТМ, которую пациентка начала в Институте ревматологии (Москва, Россия). Учитывая прогрессирование почечной недостаточности, уточнена форма системного васкулита. Диагноз: Микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный с поражением легких (геморрагический альвеолит, кровохарканье в анамнезе), верхних дыхательных путей (некротический ринит, синусит), почек (мочевой синдром с начальными явлениями почечной недостаточности), периферической нервной системы, активная стадия. Получила РТМ по схеме 1000 мг 2 раза (с интервалом в 2 недели), метипред, что способствовало улучшению состояния. В марте 2015 года диагностирована медикаментозная ремиссия васкулита и рекомендован перевод на ГКС per os, ММФ 1,5 г/сут, альфа ДЗ тева, фозиноприл 10 мг; повторно РТМ 500 мг №1 через 6 мес. Общеклинические, биохимические показатели крови и мочи нормализовались. Титры С-реактивного белка и АНЦА снизились до нормы. На компьютерной томографии органов грудной клетки от 26.06.15 г. выявлены остаточные плевропульмональные фиброзные изменения в правом и левом легком после перенесенного основного заболевания. На момент исследования данных за острую патологию в легких и органах средостения не выявлено. Буллезная эмфизема правого легкого.

30 июня 2015 г. в Клинике внутренних болезней КазНМУ пациентка получила РТМ 500 мг №1 с положительным эффектом. Во время биотерапии отмечались побочные эффекты в виде першения в горле, незначительных высыпаний на лице, которые нивелировались после медленного введения препарата, повторного введения супрастина. Отмены РТМ не потребовалось. Лечение и наблюдение за пациентами продолжаются.

Выводы

Полученный нами опыт применения ритуксимаба у пациентов АНЦА-СВ свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата. Вопросы назначения РТМ необходимо решать в возможно ранние сроки после установления АНЦА-СВ, до развития необратимого повреждения жизненно важных органов и систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* – 2013 Jan. – Vol. 65(1). – P. 1-11. doi: 10.1002/art.37715
- 2 Cartin-Ceba R., Keogh K., et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – N 26. – P. 2865–71
- 3 Silva-Fernandez L., Loza E., Martinez Taboada V.M. et al. Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review // *Semin Arth Rheum.* – 2014. – Vol. 43(4). – P. 542–57
- 5 Stegeman C.A., Tervaert J.W., Sluiter W.J. et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis // *Ann Intern Med.* – 1994. – Vol. 120(1). – P. 12-7

ТҰЖЫРЫМ

**М.М. САПАРБАЕВА, Б.Г. ИСАЕВА, Г.Х. ГАБДУЛИНА,
Д.Ш. ОРАЗАЕВА**

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

АНЦА АССОЦИРЛЕНГЕН ВАСКУЛИТТЕРДЕ МОНОКЛО-НАЛЬДЫ АНТИДЕНЕЛЕРДІ ҚОЛДАНУ

Мақалада АНЦА ассоцирленген васкулитте генді-инженерлік биологиялық препаратты (ритуксимаб) қолдану жағдайлары көрсетілген.

Негізгі сөздер: АНЦА-ассоцирленген васкулиттер, ритуксимаб.

SUMMARY

M.M. SAPARBAYEVA, B.G. ISSAYEVA., G.Kh. GABDULINA, D.Sh. ORAZAEVA

Kazakh National medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

EXPERIENCE OF APPLICATION RITUKSIMABA IS IN TREATMENT OF ANCA OF ASSOCIATED VASKULITA

In the article description over of case of gene-engineering biological preparation (rituksimab) is brought in treatment of ANCA of associated vaskulita.

Key words: ANCA-associated vaskulity, rituksimab.

Для ссылки: Сапарбаева М.М., Исеева Б.Г., Габдулина Г.Х., Оразеева Д.Ш. Применение моноклональных антител при АНЦА-ассоциированных васкулитах // *J. Medicine (Almaty).* – 2015. – No10 (160). – P. 39-41

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

Статья принята в печать 26.10.2015 г.