

Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА)

Т.В. Бекетова¹, Е.Н. Александрова¹, Т.М. Новоселова¹,
Е.Г. Сажина¹, Е.В. Николаева¹, А.В. Смирнов¹, В.Н. Сороцкая², Е.В. Земерова³,
И.Ф. Нам⁴, Н.М. Никитина⁴, Г.С. Архангельская⁵, З.Р. Багаутдинова⁶, И.Н. Дашков⁷,
С.Ю. Черных⁸, О.В. Жирнова⁹, Ю.А. Лушпаева¹⁰, Л.В. Маснева¹¹, И.П. Афанасьева¹²,
А.Е. Арсеньев¹², И.В. Кондратенко¹³, И.Б. Башкова¹⁴, С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва, Россия; ²Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ³БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия
¹¹15522, Москва, Каширское ш., 34А;
²300028, г. Тула, ул. Болдина, 128; ³628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ⁴⁻¹⁴ — учреждения и адреса см. в электронной версии журнала

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ²Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia; ³County Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia
¹Kashirskoe Shosse 34a, Moscow, 115522 Russia; ²Boldina Str. 128, Tula, 300028 Russia; ³Kalinina Str. 40, Khanty-Mansiysk, 628012 Russia

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова
tvbek@rambler.ru

Contacts: Tatyana Beketova
tvbek@rambler.ru

Поступила 26.12.13

В 2013 г. в России официально зарегистрированы показания для применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб, РТМ) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Данное сообщение представляет предварительные результаты Российского регистра применения РТМ при аутоиммунных заболеваниях (НОРМА), включившего 50 больных АНЦА-СВ, получавших лечение в 14 городах Российской Федерации. У 25 из 50 (50%) пациентов проводили повторные курсы РТМ. В условиях реальной отечественной клинической практики РТМ проявил высокую эффективность у больных АНЦА-СВ с хорошим профилем безопасности лечения. Среди 25 пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, ремиссия была достигнута в 92% случаев, в 8% наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возросла при использовании повторных курсов, при этом отмечено, что положительные результаты могут быть получены при назначении повторных курсов РТМ в редуцированных дозах (500–1000 мг). Назначение повторных курсов в первую очередь потребовалось больным гранулематозом с полиангиитом с поражением легких. Требуется осторожность при сочетании лечения РТМ с цитостатиками (прежде всего с циклофосфаном) в связи с опасностью вторичного иммунодефицитного состояния и инфекционных нежелательных реакций (НР), которые были наиболее частыми серьезными НР (12%) у больных АНЦА-СВ.

Ключевые слова: системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; гранулематоз с полиангиитом Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа—Строс; биологическая анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):147–158.

RUSSIAN EXPERIENCE WITH USING MONOCLONAL ANTIBODIES TO B-LYMPHOCYTES (RITUXIMAB) IN SYSTEMIC VASCULITIDES ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (PRELIMINARY RESULTS OF THE RUSSIAN REGISTER NORMA)

T.V. Beketova¹, E.N. Aleksandrova¹, T.M. Novoselova¹, E.G. Sazhina¹, E.V. Nikolaeva¹,
A.V. Smirnov¹, V.N. Sorotskaya², E.V. Zemerova³, I.F. Nam⁴, N.M. Nikitina⁴, G.S. Arkhangelskaya⁵,
Z.R. Bagautdinova⁶, I.N. Dashkov⁷, S.Yu. Chernykh⁸, O.V. Zhirnova⁹, Yu.A. Lushpaeva¹⁰, L.V. Masneva¹¹,
I.P. Afanasieva¹², A.E. Arseniev¹², I.V. Kondratenko¹³, I.B. Bashkova¹⁴, S.I. Glukhova¹, E.L. Nasonov¹

In 2013, Russia registered officially the indications for the use of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab, RTM) in systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-SV). This communication presents the preliminary results of the Russian register of the RTM application in autoimmune diseases (NORMA) that has included 50 patients with ANCA-SV treated in 14 cities of the Russian Federation. Twenty-five of 50 (50%) patients received repeated courses of RTM.

RTM has demonstrated a high efficacy and a good profile of treatment safety in patients with ANCA-SV in real-life national clinical practice. Among 25 patients who had been followed up for over 12 months, the remission was achieved in 92% of cases, a decrease in the ANCA-SV activity was observed in 8%. The efficacy of RTM increased when performing repeated courses, while it has been noted that the positive results can be obtained by prescribing a repeated course of RTM at a reduced dose (500–1000 mg). Prescription of the repeated courses was primarily required in patients with granulomatosis and polyangiitis affecting the lungs.

Care should be taken when combining RTM treatment with cytostatics (primarily with cyclophosphamide) because of the risk of secondary immunodeficiency and infectious adverse events (AE), which have been the most frequent serious AE (12%) in patients with ANCA-SV.

Keywords: systemic vasculitis associated with neutrophil cytoplasmic antibodies; Wegener's granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome); biological anti-B cell therapy; rituximab.

Reference: Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):147–158.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-147-158>

На протяжении последнего года произошли существенные изменения, связанные с новыми возможностями терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). На основании результатов международных рандомизированных клинических исследований [1, 2] в 2013 г. в России и странах Европейского Союза были официально зарегистрированы показания для применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб, РТМ) при двух заболеваниях из группы АНЦА-ассоциированных СВ (АНЦА-СВ): гранулематозе с полиангиитом Вегенера (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА). В США применение РТМ по этим показаниям было разрешено в 2011 г.

С апреля 2011 г. по инициативе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» РАМН и при участии Московского представительства компании «Ф. Хоффман Ля Рош» был открыт Национальный Объединенный Регистр применения Мабтеры (ритуксимаб) при Аутоиммунных заболеваниях (НОРМА) с целью изучения в условиях реальной отечественной клинической практики безопасности и эффективности РТМ при АНЦА-СВ, системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии и дерматомиозите/полимиозите. Данное сообщение представляет предварительные результаты лечения РТМ у больных АНЦА-СВ, включенных в регистр НОРМА.

Материал и методы

К настоящему времени в регистр вошли 50 больных АНЦА-СВ (17 — жители Москвы и Московской области, 33 — других регионов Российской Федерации), получавшие лечение РТМ в 14 городах России. У 25 (50%) из 50 пациентов проводили повторные курсы РТМ. Решение о назначении РТМ рассматривалось комиссией ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН по назначению терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). География центров — участников регистра НОРМА/АНЦА-СВ представлена на рис. 1.

Лечение 30 больных осуществляли в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, 5 больным инфузии РТМ проводили как в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, так и по месту жительства (в БОБ №1 г. Брянск, ГБУЗ ТО «ОКБ» г. Тверь, ТОРЦ г. Тюмень, ГБУЗ БО

«БОКБ» г. Белгород). 15 пациентов получали РТМ в региональных центрах (4 пациента — в ГБУ ВПО «ТГМУ» г. Тула, 2 — в СГМУ г. Саратов, 2 — в ОБУЗ «ИОКБ» г. Иваново, по одному пациенту в УХМАО-Югры «ОКБ» г. Ханты-Мансийск, ММУ ГБ №4 г. Самара, БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» г. Ижевск, МАУЗ КБ №1 г. Иркутск, ГБУЗ БО «БОКБ» г. Белгород, ГУ «РДГБ» г. Армавир).

В соответствии с протоколом регистра пациенты были обследованы накануне первой инфузии РТМ, в ближайшие дни после завершения курса РТМ, через 3, 6 и 12 мес после последней инфузии РТМ. Клинические проявления АНЦА-СВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса клинической активности (ИКА) [3]. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [4] ремиссии соответствовал ИКА=0 на фоне приема преднизолона (ПЗ) в дозе $\leq 7,5$ мг/сут.

План обследования включал общее клиническое, биохимическое и иммунологическое исследование, в том числе определение содержания АНЦА, уровня С-реактивного белка (СРБ), IgG, белковых фракций и CD19+ В-клеток в крови. Компьютерную томографию (КТ) придаточных пазух носа и органов грудной клетки выполняли перед началом лечения РТМ, через 3 и/или 6 мес и через 12 мес. Во всех случаях перед назначением РТМ были получены отрицательные результаты туберкулиновой пробы и теста на HBs-антиген.

После введения накопленных данных в электронную базу регистра результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistica. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. В регистр вошли 26 женщин и 24 мужчины со средним возрастом 40 ± 15 лет. Средняя длительность АНЦА-СВ до назначения РТМ составила $37,4 \pm 54,4$ мес (от 1 до 288 мес), у 18 (36%) из 50 человек заболевание продолжалось < 12 мес.

У всех пациентов в различные периоды болезни была выявлена гиперпродукция АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) или с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При ИФА антитела к протеиназе 3 (ПР3) определяли у 27 (73%) из 37 обследованных больных, антитела к миелопероксидазе (МП) присутствовали у 10 (27%) из 37.

У 35 (70%) из 50 больных был диагностирован ГПА, соответствовавший классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [5]. В 14 (40%) из 35 случаев диагноз ГПА был подтвержден при морфологическом исследовании (у 9 — слизистой оболочки носа, у 4 — легких, у 1 — ткани орбиты). У 13 (26%) из 50 пациентов заболевание было классифицировано как МПА в соответствии с определением Согласительной конференции 2012 г. в Чэпел Хилл (Chapel Hill, США) [6]. У 2 (4%) из 50 диагностирован эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), соответствовавший классификационным критериям ACR 1990 г. [7].

У 36 из 50 (72%) больных АНЦА-СВ наблюдался гломерулонефрит (ГН), в том числе у 9 из 36 (25%) отмечалось быстропрогресси-



Рис. 1. География регистра НОРМА/АНЦА-СВ

рующее (БП) течение ГН (у 3 больных с ГПА и 6 с МПА). При биопсии почки у троих выявлена морфологическая картина ГН с «полулуниями». У 6 из 9 больных с БПГН присутствовали антитела к ПРЗ.

В подавляющем большинстве случаев было диагностировано поражение ЛОР-органов (92%) и легких (94%). Лихорадка присутствовала у 86% больных, симптомы поражения суставов и мышц — у 72%. Отмечена высокая частота поражения нервной системы (56%). Поражение кожи наблюдалось у 52%, поражение глаз у 34%, в том числе псевдогломор орбиты у 7 (20%) из 35 больных ГПА; поражение сердца у 14%, абдоменалии у 12% пациентов (рис. 2).

Медиана ИКА перед началом лечения РТМ составила 16 (4–35) баллов, у 17 (34%) из 50 больных отмечалась высокая активность заболевания (ИКА >20 баллов).

У 40 больных оценивали приверженность лечению, которая считалась недостаточной в случаях зафиксированных серьезных нарушений предписаний врача, таких как прием в неправильной дозировке, самостоятельная отмена глюкокортикоидов (ГК) или цитостатиков. У большинства (75%) пациентов комплаентность была высокой.

Лечение. Все пациенты до назначения РТМ получали ГК и цитостатики. В большинстве (96%) случаев применяли циклофосфан (ЦФ), как правило, внутривенно. Медиана суммарной дозы ЦФ составила 4,25 г (1–10,5 г), в одном случае суммарная доза превышала 100 г. Восьми (16%) пациентам назначали микофенолата мофетил (ММФ) 1,5–2 г/сут, 10 (20%) — азатиоприн (АЗА) 100–150 мг/сут, 4 (8%) — метотрексат (МТ) 10–15 мг в неделю. У 3 больных предварительно безуспешно использовали другие ГИБП (у 2 — инфликсимаб, у 1 — омализумаб). Пульс-терапию метипредом проводили 43 (86%) больным. Медиана максимальной суточной дозы ПЗ внутрь за все время болезни составила 52,5 мг (25–120 мг). Сеансы плазмафереза получали 8 (16%) пациентов. Гемодиализ проводили 5 (10%) больным. Тяжелое поражение глаз потребовало энуклеации глаза у 3 пациентов, в связи со стенозом гортани 3 больным ГПА выполняли трахеостомию.

У 14 (28%) из 50 пациентов наблюдалась непереносимость предшествующей терапии цитостатиками. На фоне лечения ЦФ у 2 пациентов развился геморрагический цистит, у 4 наблюдалось гепатотоксическое действие ЦФ, у 5 — рецидивирующие инфекции, у 3 — цитопения. Лечение АЗА осложнилось у 3 пациентов диспепсией, у 1 — стоматитом. Непереносимость ММФ отмечалась у 1 больного (цитопения), МТ — у 2 (у 1 — диспепсия, у 1 — дерматит).

У 17 (34%) из 50 пациентов, несмотря на проводимое лечение ЦФ и ГК, заболевание приняло рефрактерное течение (отсутствовало обратное развитие клинических проявлений АНЦА-СВ или наблюдалось увеличение клинической активности, несмотря на терапию ЦФ и ГК в течение 6 нед [4]). У больных с рефрактерным течением АНЦА-СВ медиана суммарной дозы ЦФ составила 12,9 г (8–23,2 г).

Лечение ритуксимабом. Показанием для назначения РТМ у 17 (34%) из 50 больных стало рефрактерное течение АНЦА-СВ, у 18 (36%) из 50 — высокая активность АНЦА-СВ (ИКА >20 баллов у 14 пациентов) и/или наличие неблагоприятных факторов прогноза [8] (возраст >65

лет у 3 пациентов, креатинин >150 мкмоль/л — у 8, поражение желудочно-кишечного тракта — у 5, кардиомиопатия — у 1), у 10 (20%) из 50 — рецидивирующее течение АНЦА-СВ, у 14 (28%) — непереносимость предшествующей терапии.

Суммарная доза первого курса РТМ у 70% больных составила 2000 мг, у 30% — 1000 мг и менее. Перед каждым введением РТМ проводили премедикацию МП внутривенно 500 мг (редко 250 мг) и хлоропирамин 20 мг внутримышечно. Первый курс РТМ сопровождался приемом ГК внутрь. Медиана суточной дозы в пересчете на ПЗ составила 30 мг (5–60 мг). У 36 (72%) использовались также цитостатики (24 внутривенно вводили ЦФ, 6 назначался ММФ, 6 — АЗА), 4 (8%) — внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ).

Повторные курсы РТМ были назначены 25 пациентам, в общей сложности проведено 46 повторных курсов РТМ, максимально для одного пациента 5 курсов (суммарная доза РТМ 7 г за 3 года лечения). Всего два курса РТМ получили 16 пациентов, три курса — 2, четыре курса — 2, пять курсов — 5. Доза РТМ при повторных курсах не превышала 1000 мг у 96% больных.

Медиана интервала между первым и вторым курсами составляла 6,9 мес (5,8–10,5 мес), между последующими курсами — 6,4 мес (4,5–11,3 мес).

Показания для второго курса РТМ включали: неполную клиническую ремиссию у 14 (56%) из 25; развитие рецидива после ремиссии, индуцированной РТМ, у 4 (16%) из 25; поддерживающее лечение в период клинико-лабораторной ремиссии у 7 (28%) из 25 пациентов. Повторные курсы РТМ проводили 11 (65%) из 17 больных с рефрактерным АНЦА-СВ. Суммарная доза второго курса РТМ у 52% больных составила 500 мг, у 44% — 1000 мг, у 4% — 2000 мг. Медиана суточной дозы ПЗ во время второго курса РТМ была 15 мг (5–25 мг), сопутствующее лечение цитостатиками получали 11 (44%) из 25 пациентов (1 — ЦФ, 7 — ММФ, 3 — АЗА), 2 (8%) из 25 больным вводили ВВИГ.

Третий и четвертый курсы РТМ проводили 9 и 7 пациентам соответственно по следующим показаниям: неполная ремиссия у 2 из 9 и 1 из 7; рецидив у 4 из 9 и 3 из 7; поддерживающее лечение у 3 из 9 и 3 из 7. Суммарная доза третьего и четвертого курсов РТМ была

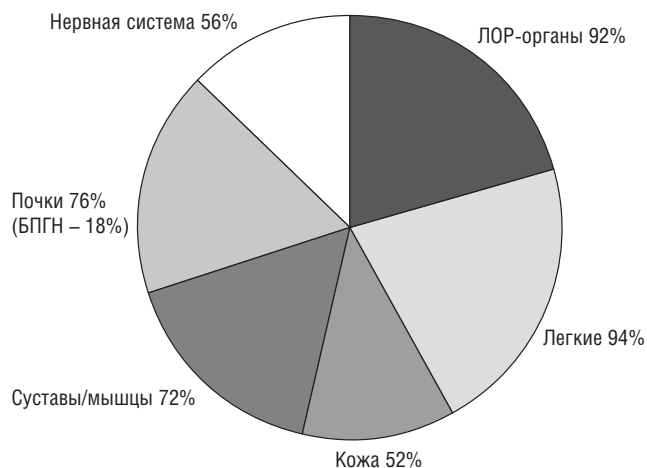


Рис. 2. Частота поражения различных органов в течение всего периода заболевания у 50 больных АНЦА-СВ

500 мг у 66–71%, 1000 мг — у 33–29% больных. Медиана суточной дозы ПЗ в период третьего и четвертого курсов РТМ соответственно составила 10 мг (0–17,5 мг) и 7 мг (0–10 мг), цитостатики получали соответственно 4 из 9 (1 — ЦФ, 2 — ММФ, 1 — АЗА) и 1 из 7 (ММФ) пациентов.

Пятый курс РТМ был назначен 5 пациентам, 4 из них в связи с рецидивом, 1 — в качестве поддерживающего лечения. Суммарная доза пятого курса РТМ составляла 500 мг у 80%, 1000 мг — у 20% больных. Медиана суточной дозы ПЗ во время пятого курса РТМ была 8 мг (0–10 мг), цитостатики принимали 2 пациента (1 — ММФ, 1 — АЗА).

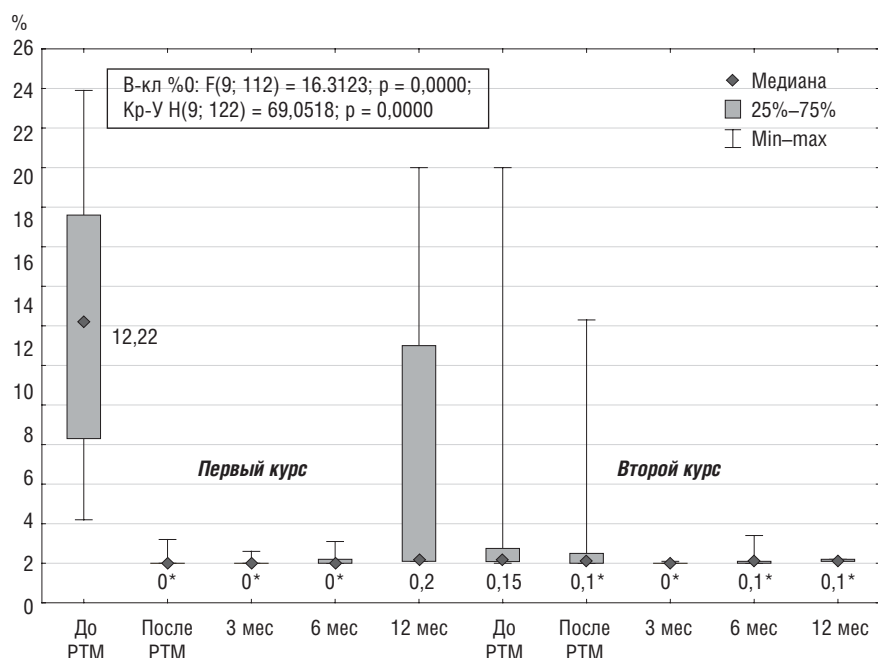


Рис. 3. Динамика числа CD19+ В-клеток в результате лечения РТМ. * — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (здесь и далее)

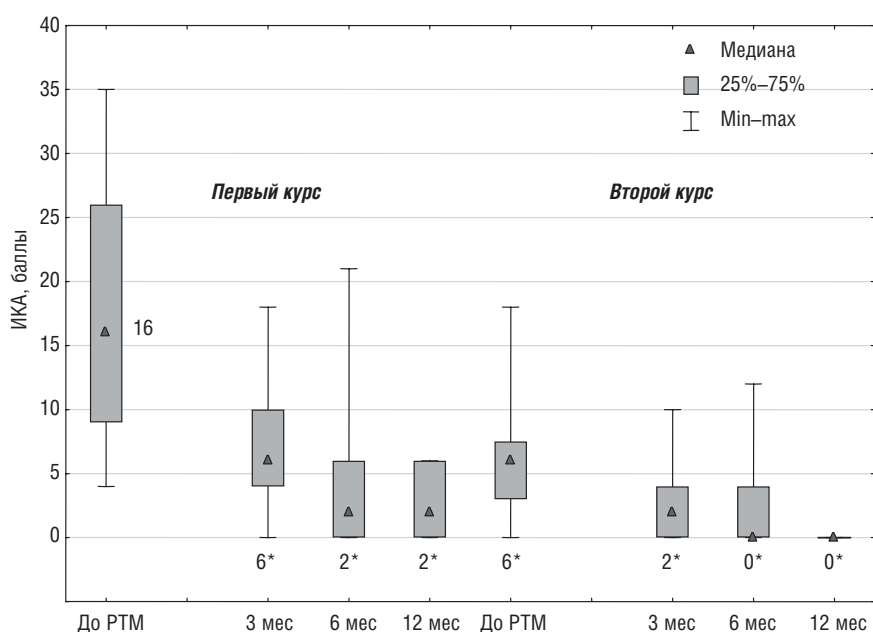


Рис. 4. Динамика ИКА после повторных курсов РТМ

Результаты

Медиана длительности наблюдения после первого курса РТМ составила 22,5 мес (12–40 мес). 25 (50%) из 50 пациентов наблюдались более 12 мес, 5 — менее 6 мес.

Показатели эффективности лечения ритуксимабом.

Назначение РТМ во всех случаях приводило к выраженному уменьшению количества CD19+ В-клеток в периферической крови (рис. 3) до полного их отсутствия или крайне низкого уровня (единичные клетки). Через 12 мес после первого курса, как правило, наблюдалось появление в циркуляции CD19+ В-клеток (медиана 0,2%; от 0 до 20%). После второго курса РТМ во всех случаях количество CD19+ В-клеток вновь резко снижалось, и на протяжении всего последующего периода наблюдения они отсутствовали или их число было близко к нулю.

В результате лечения РТМ отмечен выраженный положительный клинический эффект, характеризовавшийся достоверным снижением медианы ИКА (рис. 4) с 16 баллов (4–35 баллов) перед назначением РТМ до 6 баллов (0–22 балла) к 6 мес. При проведении первого курса РТМ не выявлено различий в эффективности двух режимов дозирования препарата: 375 мг/м² внутривенно один раз в неделю в течение 4 нед или 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 нед.

У 9 пациентов, не получавших повторные курсы РТМ, через 1 год сохранялась ремиссия или низкая активность заболевания (медиана ИКА 2 балла, от 0 до 6 баллов). Доза ПЗ была постепенно снижена в среднем до 10 мг/сут (5–15 мг/сут); 5 из 9 больных продолжали принимать цитостатики (3 — АЗА, 2 — ММФ). Динамика снижения поддерживающей дозы ПЗ в результате лечения РТМ представлена на рис. 5.

Второй курс РТМ 18 (36%) из 50 пациентов был назначен в связи с активностью АНЦА-СВ. При этом медиана ИКА составила 7 баллов (4–10 баллов), и он был достоверно ниже, чем перед первым курсом РТМ (медиана 16 баллов). Клинические проявления АНЦА-СВ перед первым и повторными курсами РТМ представлены в табл. 1. Через 3 мес после второго курса РТМ медиана ИКА составляла 2 балла (0–10 баллов).

Еще 7 (14%) из 50 больных второй курс РТМ назначали в качестве поддерживающего лечения, что во всех случаях позволило сохранить ремиссию АНЦА-СВ. Через 6 мес 3 из 7 пациентов был проведен третий курс РТМ, в одном случае в связи

с низкой активностью ГПА (ИКА 2 балла), 2 больным — для поддержания ремиссии.

У 14 пациентов, которым не проводили третий курс РТМ, через 6 и 12 мес сохранялась ремиссия (ИКА 0 баллов), у одного пациента ПЗ был отменен, в остальных случаях его доза снижена до 2,5–7,5 мг/сут, 6 (43%) из 14 пациентов получали поддерживающее лечение АЗА, 4 — ММФ.

Третий курс РТМ назначали в связи с активностью заболевания 4 больным с ГПА и 2 с ЭГПА. Во всех 6 случаях активность заболевания не была высокой (медиана ИКА 4 балла), в клинической картине доминировало поражение верхних дыхательных путей (ВДП), легких и периферической нервной системы (см. табл. 1). Активность ГН перед третьим курсом РТМ присутствовала лишь у одного пациента с ГПА и характеризовалась умеренным изолированным мочевым синдромом (суточная протеинурия 0,36 г, гематурия 13 в поле зрения). Во всех 6 случаях после третьего курса РТМ был отмечен положительный эффект (ремиссия у 4 пациентов).

Четвертый и пятый курсы РТМ проводили преимущественно в связи с небольшим рецидивом (медиана ИКА 2–3 балла) ГПА или ЭГПА, при этом в клинической картине по-прежнему доминировало поражение ВДП и легких. Через 3 мес после пятого курса РТМ во всех случаях наблюдалась ремиссия заболевания, в одном случае ПЗ был отменен, 4 пациента получали поддерживающее лечение ПЗ (2,5–7,5 мг/сут), 2 — цитостатики (АЗА или ММФ).

В результате проведенного лечения среди 25 пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, ремиссия была достигнута у 23 (92%), и у 2 (8%) наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Среди 15 из 17 больных с рефрактерным АНЦА-СВ, наблюдавшихся более 6 мес, у 11 (73%) отмечалась ремиссия, у 4 (27%) — снижение клинической активности заболевания.

Поражение легких у больных ГПА отвечало на лечение РТМ медленнее (рис. 6, а, б), чем при МПА (рис. 6, в), и потребовало проведения повторных курсов у большинства пациентов с ГПА с гранулемами в легких. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов, при этом положительные результаты были получены при назначении повторных курсов РТМ в редуцированных дозах (суммарно 1000 или 500 мг).

Лечение РТМ сопровождалось быстрым и стойким снижением уровня СРБ сыворотки крови до нормальных значений сразу после первого курса (рис. 7). Рецидивы АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, как правило, не сопровождалось существенным увеличением содержания СРБ. В то же время СОЭ статистически достоверно снижалась вскоре после первого курса РТМ, но в дальнейшем варьировала в широких пределах. У подавляющего числа больных АНЦА переставали определяться в сыворотке крови вскоре после первого курса РТМ и отсутствовали на протяжении всего последующего периода наблюдения.

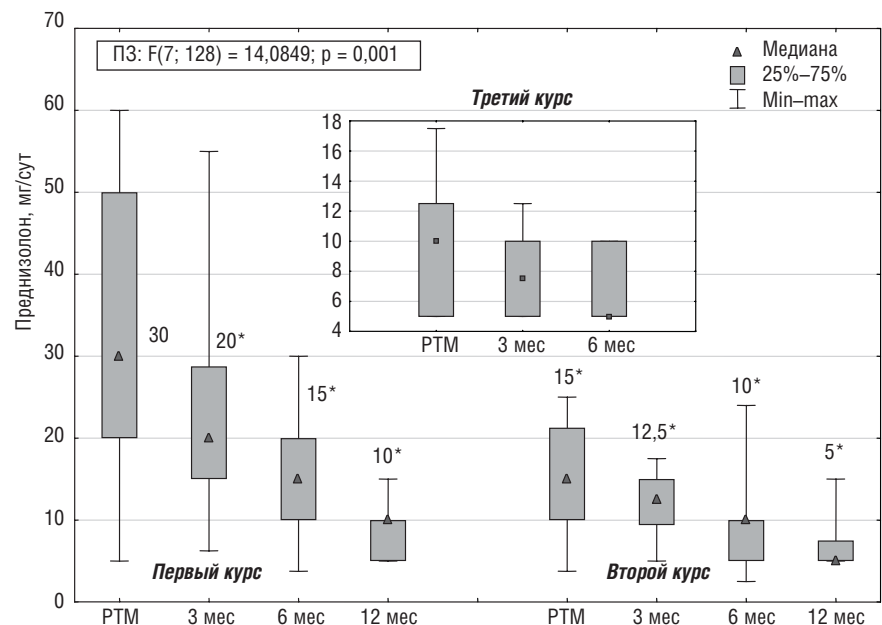


Рис. 5. Динамика снижения поддерживающей дозы ПЗ в ходе повторных курсов РТМ

Таблица 1 Клинические проявления АНЦА-СВ перед различными курсами РТМ

Характеристика пациентов	Курс РТМ				
	первый (n=50)	второй (n=25)	третий (n=9)	четвертый (n=7)	пятый (n=5)
Диагноз, n:					
ГПА	35	18	7	5	3
МПА	13	5	2	2	2
ЭКПА	2	2			
Лихорадка, %	34	4	0	0	0
Артралгии/ миалгии, %	36	20	11	14	40
Поражение ВДП, %	78	40	55	42	40
Стеноз гортани, %	8	4	11	14	0
Поражение глаз, %	26	4	0	14	0
Псевдотумор орбиты, %	8	4	0	0	0
Поражение кожи, %	28	0	0	0	0
Поражение легких, %	74	32	33	28	0
Кровохарканье, %	14	4	0	0	0
Гломерулонефрит, %	40	20	11	0	0
Гематурия, %	30	8	11	0	0
Почечная недостаточность, %	22	4	0	0	0
БПГН, %	10	0	0	0	0
Полинейропатия, %	50	24	22	14	20
Абдоминалгии, %	12	0	0	0	0
ИКА, медиана (интервал max–min)	16 (4–35)	6 (0–17)	4 (0–12)	3 (0–6)	2 (0–6)

Анализ динамики лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, АНЦА, содержание CD19+ В-клеток) не выявил их предиктивной ценности в отношении рецидивов АНЦА-СВ.

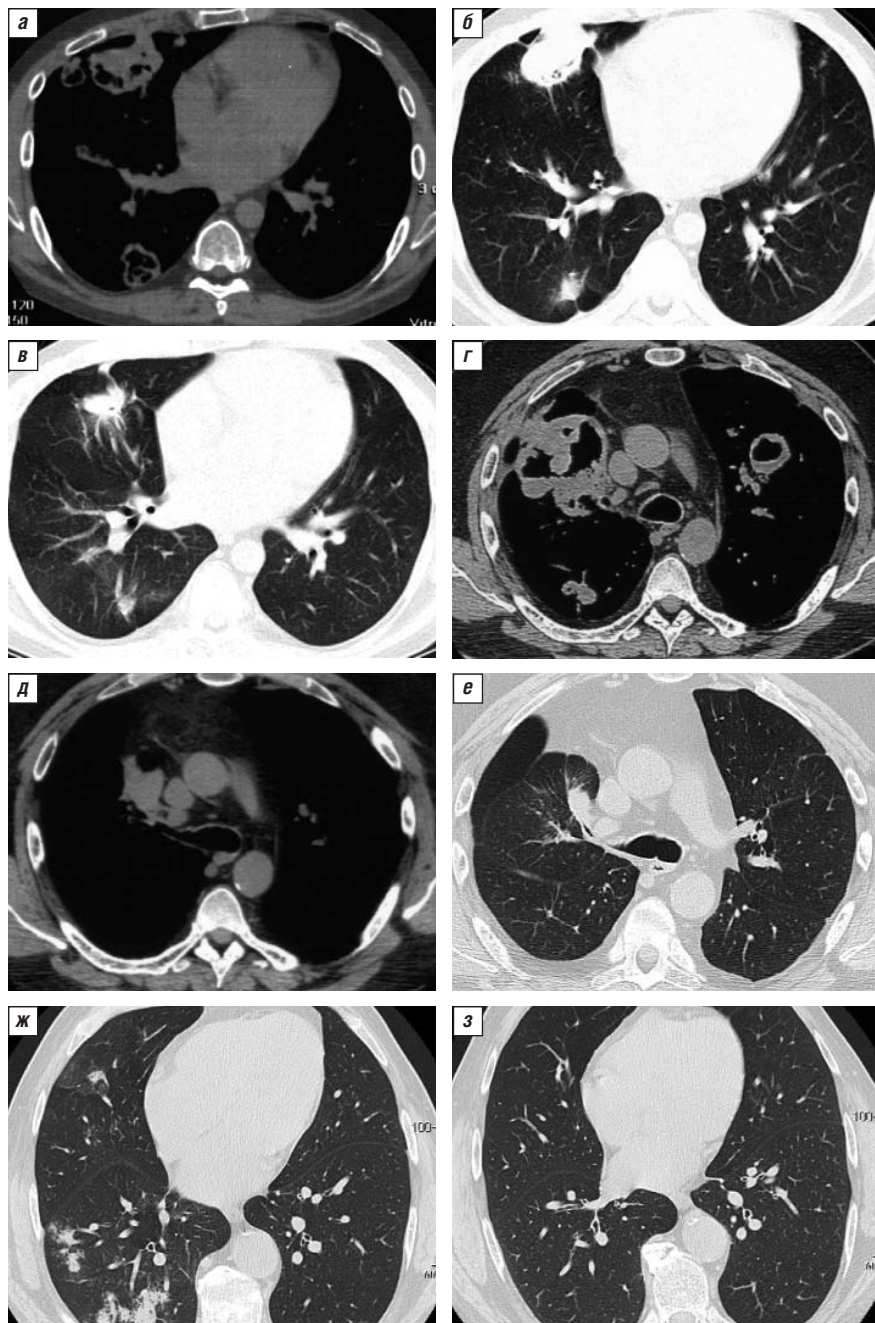


Рис. 6. Динамика изменений в легких по данным КТ в результате лечения РТМ у больных АНЦА-СВ: двух пациентов с рефрактерным ГПА (а–в и г–е) и больного МПА с антителами к PR3 (ж, з). Больной с рефрактерным ГПА: а – множественные гранулемы в легких с полостями распада; б – через 3 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – уменьшение числа и размеров гранул, исчезновение полостей распада; в – через 6 мес после третьего курса РТМ (суммарная доза за все время лечения 4 г) – медленное уменьшение размеров гранул. Второй больной с рефрактерным ГПА: г – множественные гранулемы в легких с крупными полостями распада; д – через 9 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – значительное уменьшение числа и размеров гранул, исчезновение полостей распада; е – через 12 мес после второго курса РТМ (суммарная доза за все время лечения 3 г) – ремиссия ГПА. Больной с МПА и антителами к PR3: ж – альвеолит, осложненный кровохарканьем; з – через 6 мес после первого курса РТМ (суммарная доза 2 г) – отсутствие изменений в паренхиме легких

Нежелательные реакции. В табл. 2 перечислены неблагоприятные реакции (НР), зафиксированные у пациентов с АНЦА-СВ, получавших РТМ. Большинство осложнений наблюдалось после первого курса РТМ.

Инфузионные реакции отмечены у 6 (12%) из 50 пациентов, проявлялись покраснением и зудом лица, раздражением горла, одышкой и ни в одном случае не потребовали отмены РТМ.

Различные инфекционные НР были диагностированы у 20 (40%) из 50 пациентов, в том числе серьезные у 6 (12%) из 50. Большинство клинически значимых инфекций появлялось в течение 6 мес после первого курса РТМ.

Серьезные инфекции во всех случаях развивались после первого курса РТМ в среднем через 3 мес (1,5–6 мес) и привели к летальному исходу у 2 пациентов (в обоих случаях пневмония сочеталась с нейтропенией). Зависимость инфекционных НР от сопутствующего применения цитостатиков не установлена.

Тяжелая нейтропения развивалась у 3 пациентов (через 3 дня, 1,5 мес и 2 мес после первого курса РТМ), во всех случаях лечение РТМ сочетали с внутривенным введением ЦФ.

Статистически значимое снижение уровня IgG определялось вскоре после проведения первого курса РТМ и сохранялось через 3 мес (рис. 8). Через 6 и 12 мес значения IgG приближались к исходным. После повторных курсов РТМ статистически значимое снижение содержания IgG через 3, 6 и 12 мес отсутствовало. Статистически значимое снижение уровня γ -глобулинов отмечено только через 3 мес после первой инфузии РТМ.

У пациентов с дефицитом IgG медиана суммарной дозы ЦФ (2,94 г; от 1 до 8 г) была не выше, чем в общей группе (4,25 г, от 1 до 10,5 г), а частота сочетания РТМ с ЦФ сходна (соответственно 46 и 48%). У 18 больных с низкой концентрацией IgG (<7 г/л) не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекционных осложнений (10%), что можно связывать с сопутствующим применением ВВИГ у 11 (61%) из них.

Другими серьезными НР стали сосудистые катастрофы (8%), которые осложнили течение заболевания у 4 мужчин 24–57 лет. Они включали два случая ТЭЛА с летальным исходом (через 2 нед и через 19 мес после

первого курса РТМ), один острый илеофemorальный тромбоз (через 2 нед после первой инфузии РТМ), одну нестабильную стенокардию (через 1 день после второй инфузии РТМ).

Причины 5 летальных исходов перечислены в табл. 2. Все три пациента с коротким интервалом между назначением РТМ и смертью (<2 мес) имели очень активное, неконтролируемое заболевание (ИКА 20–35 баллов) и получали РТМ в качестве последнего шанса, в одном случае в отделении реанимации. Летальность больных МПА (2 из 13, т. е. 15%) была выше, чем ГПА (3 из 35, т. е. 8,6%) и не зависела от специфичности АНЦА к ПРЗ или МП (10–11%). Наиболее высокая смертность зафиксирована у больных с БПГН (2 из 9, 22%).

Среди пациентов с серьезными НР часто отмечалась недостаточная комплаентность (75%), которая присутствовала в 100% случаев с летальным исходом. При высокой приверженности лечению частота серьезных НР снижалась до 6,7%.

Обсуждение

В Российский регистр НОРМА были включены больные с различными нозологическими формами АНЦА-СВ (35 – ГПА, 13 – МПА, 2 – ЭГПА), преимущественно с тяжелым течением заболевания (высокая активность, неблагоприятные признаки прогноза у 36%, рефрактерное течение у 34%) или непереносимостью предшествующего лечения (28%).

АНЦА-СВ, некротизирующий васкулит с отсутствием иммунных депозитов и преимущественным поражением мелких сосудов [6], сопровождается гиперпродукцией АНЦА с различной специфичностью и представляет собой неоднородную группу. При ГПА некротизирующий васкулит ассоциируется с антителами к ПРЗ и сопровождается некротизирующим гранулематозным воспалением с вовлечением верхних дыхательных путей и легких. МПА протекает в отсутствие гранулематозной воспалительной реакции, типично развитие некротизирующего ГН, часто присоединяется геморрагический альвеолит, присутствуют антитела к ПРЗ или к МП. ЭГПА характеризуется сочетанием некротизирующего васкулита и эозинофильного гранулематозного воспаления, прежде всего респираторного тракта, что сопровождается бронхиальной астмой и периферической эозинофилией, при этом менее чем у половины больных определяются АНЦА, как правило, со специфичностью к МП. Неоднородность группы АНЦА-СВ подтверждают генетические исследования [9]. Установлено, что гиперпродукция антител к ПРЗ ассоциируется

с HLA-DPB1 и генами, кодирующими α -антитрипсин. В свою очередь, наличие антител к МП связано с присутствием HLA-DQ.

В отсутствие лечения все нозологические формы АНЦА-СВ характеризуются высоким уровнем смертности. Широко применяемая стандартная схема лечения (ЦФ в сочетании с ГК) позволяет добиться ремиссии у большей части пациентов, однако остается нерешенной проблема частых рецидивов АНЦА-СВ (у 35–65% больных, в первую очередь при ГПА), высока частота НР (40%), прежде всего инфекций, часть пациентов с АНЦА-СВ рефрактерны к лечению ЦФ [10].

РТМ является родоначальником нового направления в лечении АНЦА-СВ, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета [11]. В настоящее время только на фоне лечения РТМ были получены достоверные положительные результаты рандомизированных клинических исследований [1, 2], позволившие зарегистрировать

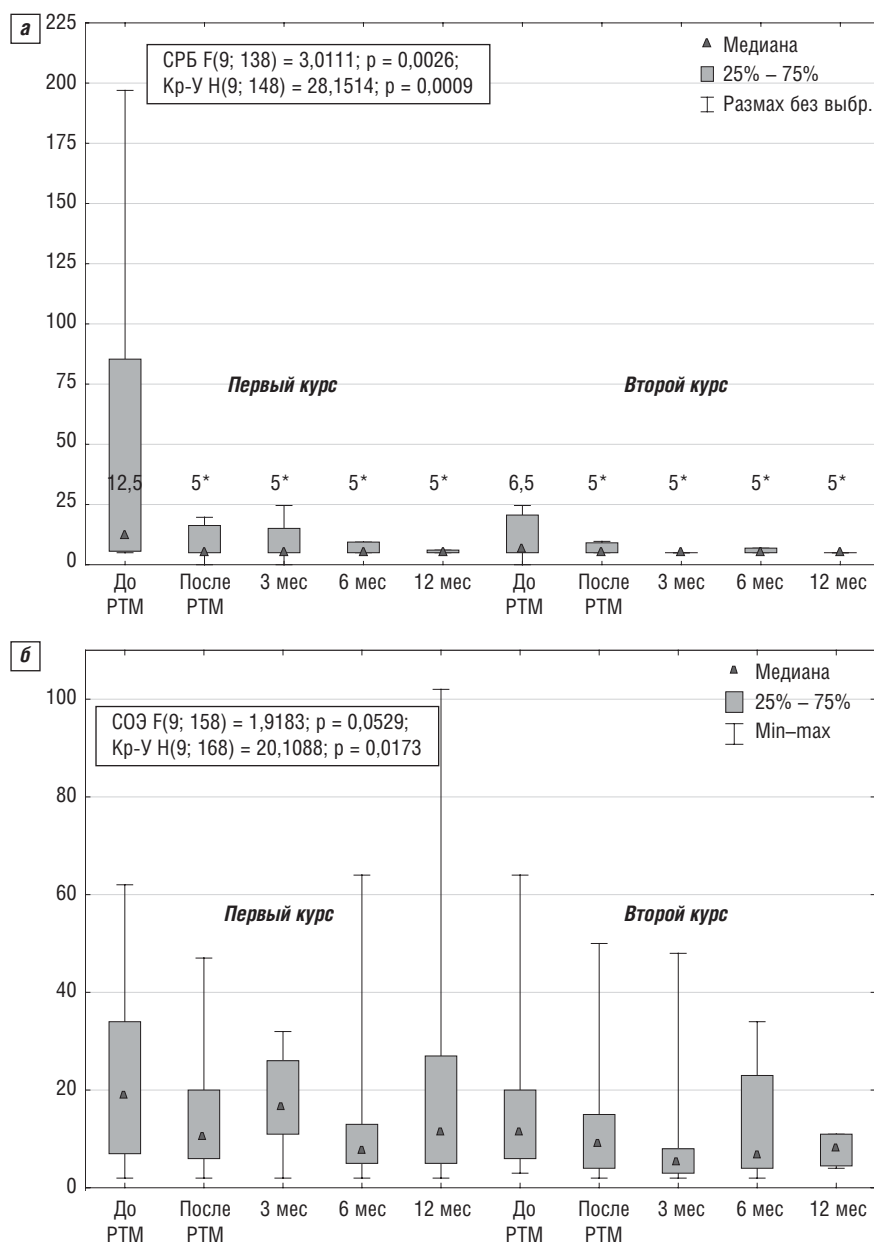


Рис. 7. Динамика уровня СРБ (а) и СОЭ(б) на фоне повторных курсов лечения РТМ

этот препарат для лечения ГПА и МПА с рекомендованной дозой 375 мг/м², которая вводится с интервалом в 1 нед в течение 4 нед. Тем не менее место РТМ в реальной клинической практике требует дальнейшего уточнения. В ча-

стности, не разработаны схемы поддерживающего лечения после достижения ремиссии АНЦА-СВ, индуцированной РТМ, отсутствуют рекомендации по применению РТМ при ЭГПА, возможно, требуются особые схемы лечения

РТМ при отдельных вариантах АНЦА-СВ. Изучение эффективности и безопасности РТМ в условиях реальной клинической практики, по нашему мнению, имеет не меньшее значение, чем масштабные рандомизированные клинические исследования, так как оно предоставляет информацию о популяции пациентов, обычно остающихся за рамками клинических исследований.

Результаты рандомизированных клинических исследований получены после использования одного курса РТМ. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование RAVE (international phase II/III double-blind, placebo-controlled trial of the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab in ANCA-associated Vasculitis) [2] включило 197 больных с дебютом или обострением АНЦА-СВ, через 6 мес после назначения РТМ ремиссия была достигнута у 64,3% больных (чаще, чем при лечении ЦФ; $p < 0,001$), но сохранялась через 18 мес только у 36% пациентов; смертность не превышала 1% [12]. В международное рандомизированное открытое испытание RITUXVAS (international, randomised, open label trial comparing a RITUXImab based regimen and a standard cyclophosphamide/azathioprine based regimen in the treatment of active 'generalised' ANCA-associated VASculitis) вошли 44 пациента с наиболее тяжелым течением АНЦА-СВ (с дебютом заболевания и поражением почек) [1]. После назначения РТМ в сочетании с ЦФ полная ремиссия отмечена у 76% пациентов; через 2 года наблюдения [13] АНЦА-СВ рецидивировал у 21%, смертность составила 18%.

В нашем исследовании после индукционного курса РТМ 50% больных получали повторные курсы (всего 46 повторных курсов, максимально 5 курсов у 5 больных). В результате такой схемы лечения отмечена высокая эффективность РТМ; у 92% больных, наблюдавшихся более 12 мес, была достигнута ремиссия. Среди пациентов, наблюдавшихся более 3 мес, у 58% отмечена ремиссия, у 38% — снижение активности АНЦА-СВ. Во всех 5 (10%) случаях летального исхода проводили только один курс РТМ, который назначали в связи

Таблица 2 НР, развившиеся у пациентов АНЦА-СВ, получавших РТМ

НР	Клинические проявления (число больных)
Инфузионные реакции: 6 (12%) из 50	Раздражение горла (n=3) Одышка (n=2) Покраснение лица, зуд (n=2)
Серьезные НР: 10 (20%) из 50, в том числе серьезные инфекционные осложнения — 6 (12%) из 50	Пневмония (n=3) Эмпиема плевры (n=1) Абсцесс легкого (n=1) Аппендицит (выполнена аппендэктомия; n=1) Нейтропения (n=3) Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА; n=2) Нестабильная стенокардия (n=1) Острый илеофemorальный тромбоз (n=1)
Другие инфекционные НР	Повторные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ; n=9) Конглобатная форма акне, подчелюстной лимфаденит (n=1) Гнойный синусит (n=6) Рецидивирующий конъюнктивит (n=1) Гнойный периодонтит (n=1) Гнойный бурсит локтевого сустава (n=1)
Другие НР	Метеоризм (n=1) Сердцебиение (n=1) Повышение артериального давления (n=1) Язвенный стоматит (n=1) Многоформная экссудативная эритема (n=1) Алопеция (n=2) Себорейный дерматит (n=1) Рост папиллом кожи (n=1) Умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы (n=1)
Летальные исходы: 5 (10%) из 50	Активный ГПА, ТЭЛА, через 2 нед после первого курса РТМ (n=1) Активный МПА, БПГН, анемия (α-β-липопротеинемия), нейтропения, пневмония через 2 мес после первого курса РТМ (n=1) Активный ГПА, БПГН, нейтропения, пневмония, через 1,5 мес после первого курса РТМ (n=1) Активный МПА, прогрессирующая дыхательная недостаточность, пневмония, панкреонекроз, через 6 мес после первого курса РТМ (n=1) Ремиссия ГПА, ОРВИ, ТЭЛА через 19 мес после первого курса РТМ (n=2)

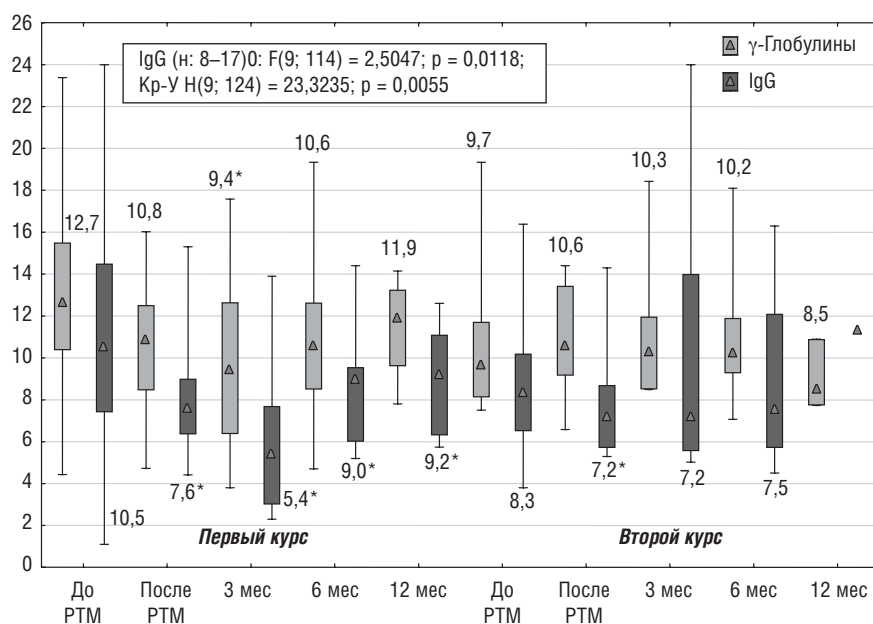


Рис. 8. Динамика уровней IgG и γ-глобулинов на фоне повторных курсов лечения РТМ

с высокой активностью АНЦА-СВ (медиана ИКА 24 балла), 4 из 5 пациентов имели признаки неблагоприятного прогноза.

В немецком национальном регистре GRAID [14], включившем 58 больных АНЦА-СВ (50 — ГПА, 8 — МПА), у 34% пациентов использовали повторные курсы РТМ (всего 37 повторных курсов, максимально 3 курса у 3 больных). В результате лечения у 40% больных была достигнута полная ремиссия, у 52,7% — неполная ремиссия, 4 (7,3%) пациента не ответили на лечение. В 3 из 4 случаев с летальным исходом причиной смерти стали инфекционные НР.

Французское клиническое ретроспективное исследование [15] объединило 80 больных АНЦА-СВ тяжелого течения (70 — ГПА, 9 — МПА, 1 — ЭГПА), получавших РТМ в большинстве случаев в качестве первого индукционного препарата. Семи (8,8%) пациентам проводили повторные курсы РТМ. Лечение РТМ способствовало ремиссии у 80% больных, частота рецидивов достоверно снижалась при использовании повторных курсов ($p=0,002$). Инфекционные НР были причиной летальных исходов у 4 (5%) пациентов.

Нами отмечена высокая эффективность РТМ при рефрактерном АНЦА-СВ. Так, среди больных с рефрактерным течением, наблюдавшихся более 6 мес (повторные курсы у 73% пациентов), мы диагностировали ремиссию у 67%, улучшение — у 33% больных. R. Jones и соавт. [16] применяли РТМ у 65 больных рефрактерным АНЦА-СВ, при этом 75% пациентов достигли полной ремиссии, 23% — частичной ремиссии, в 2% случаев ответ на лечение отсутствовал. У 57% больных после ремиссии, индуцированной РТМ, развились рецидивы, которые хорошо контролировались повторными курсами РТМ с полной ремиссией у 84%. Уровни IgG оставались стабильными. Серьезные НР были отмечены 42% пациентов, в том числе у 11% — пневмонии, у 3% — сепсис, у 3% — поздняя отсроченная нейтропения, развившаяся через 3–5 мес после второго курса РТМ. Смертность составила 3%. J. Holle и соавт. [17] назначали РТМ (всего 75 курсов) в 59 случаях рефрактерного АНЦА-СВ, что способствовало ремиссии или улучшению у 61,3% пациентов, НР отмечены у 29%, пневмонии у 15%, летальный исход у 3% пациентов.

Представленные результаты продемонстрировали эффективность повторных курсов лечения с использованием низких доз РТМ (500–1000 мг) с интервалом в среднем 6,4 мес, при этом серьезных НР в период поддерживающего лечения РТМ не наблюдалось. Представляют интерес данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности лечения низкими дозами РТМ (дважды по 250 мг/м²) у больных с тяжелой смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С [18].

Оптимальная схема поддерживающего лечения в период ремиссии АНЦА-СВ, индуцированной РТМ, до настоящего времени не разработана. По данным популяционного анализа, фармакокинетические параметры у больных РА и больных АНЦА-СВ (ГПА и МПА) практически не различались. Исследования, посвященные применению РТМ при РА, показали, что появление в циркуляции CD20+ В-клеток и рецидив артрита отмечались в среднем через 6 мес после последней инфузии РТМ. Назначение повторных курсов РТМ с интервалом 6 мес позволяло контролировать активность РА при хорошем профиле безопасности лечения [19].

Использование повторных курсов РТМ (1000 мг) каждые 6 мес на протяжении 2 лет у 45 больных АНЦА-СВ позволяло уменьшить частоту рецидивов до 12% при отсутствии серьезных НР [20]. Назначение 39 больным АНЦА-СВ повторных курсов РТМ 1000 мг каждые 4 мес (в среднем на протяжении 18 мес) способствовало снижению частоты рецидивов до 7,7% и позволило у 25% больных отменить поддерживающее лечение ПЗ и цитостатиками. При этом рецидивы протекали с низкой клинической активностью (ИКА ≤ 4 балла). Отмечены одна серьезная инфекционная НР (цитомегаловирусный колит) и два случая поздней отсроченной нейтропии.

При значительном увеличении интервала между курсами и дозы РТМ результаты становились хуже. Так, в ретроспективном исследовании E. Besada и соавт. [22] 35 больным ГПА проводили ежегодные повторные курсы РТМ в дозе 2000 мг, медиана суммарной дозы РТМ составила 8 г (2–13 г). В результате такой схемы лечения у 26% пациентов были отмечены рецидивы, у 37% лечение РТМ прекращено (наиболее часто — 57% — в связи с гипогаммаглобулинемией), у 26% пациентов наблюдались тяжелые инфекции, у 29% — хронические рецидивирующие инфекции. К факторам риска тяжелых инфекций были отнесены высокая кумулятивная доза ЦФ и значительное снижение уровня иммуноглобулинов после первого курса РТМ, к факторам риска хронических инфекций — низкий уровень IgG в период введения РТМ и, возможно, высокая суммарная доза РТМ.

В качестве предикторов рецидива АНЦА-СВ и показаний для назначения повторных курсов РТМ обсуждаются уровень CD19+ В-клеток в циркуляции и титр АНЦА, но существуют противоречивые мнения. В исследовании R. Kartin-Seba и соавт. [23], обобщившем 10-летний опыт применения РТМ у больных АНЦА-СВ, сроки повторных превентивных курсов РТМ (в общей сложности 138 курсов) определяли количеством В-клеток в циркуляции и уровнем АНЦА, такая тактика обеспечила поддержание ремиссии во всех случаях. Наши предварительные результаты не позволили сделать никаких выводов в отношении прогностической ценности лабораторных маркеров.

После достижения ремиссии АНЦА-СВ мы успешно назначали повторные курсы РТМ превентивно у 63% больных без сопутствующего применения цитостатиков. Французские исследователи также продемонстрировали эффективность и безопасность превентивных повторных курсов РТМ (2–10 курсов на протяжении 21–97 мес) как в сочетании с цитостатиками (АЗА, МТ), так и в режиме монотерапии, при этом рецидивы отмечены у 2 (7%) из 28, инфекционные НР — у 3 (11%) из 28 больных АНЦА-СВ [24].

Таким образом, эффективность РТМ возрастает при использовании повторных курсов, при этом положительные результаты могут быть получены при назначении редуцированных доз РТМ (500–1000 мг), что, возможно, способствует снижению риска инфекционных НР, которые являются существенной проблемой в лечении АНЦА-СВ. Их причины могут быть многообразны и включают необходимое длительное лечение высокими дозами ГК и ЦФ, нередко тяжелое поражение слизистой оболочки ВДП, естественного защитного барьера, деструктивные изменения в легких с формированием полостей распада, склонных к инфицированию, присутствие патологии нейтрофилов, играющих важную роль в защите организма от острых бактериальных и грибковых инфекций.

Значительно повышает риск инфекционных НР высокая кумулятивная доза ЦФ, которая, по мнению ведущих экспертов, не должна превышать 25 г. Рецидив АНЦА-СВ у пациентов с высокой кумулятивной дозой ЦФ может рассматриваться как показание для назначения РТМ. Следует отметить, что в результате фармакоэкономического анализа РТМ была обоснована его рентабельность для группы пациентов, превысивших максимально рекомендованную кумулятивную дозу ЦФ [25]. Возможность назначения РТМ пациентам с высокой кумулятивной дозой ЦФ или с сопутствующей инфекцией отражает существующее убеждение, что РТМ обладает лучшим профилем безопасности, чем ЦФ. Так, частота НР на фоне лечения РТМ в исследовании RAVE составила 22% и была меньше, чем в группе ЦФ ($p=0,01$), серьезные инфекционные НР наблюдали одинаково часто (7%) [2].

Имеется сообщение об эффективном и безопасном использовании РТМ у 8 больных с АНЦА-СВ и сопутствующими тяжелыми инфекциями [26]. У одного из наших пациентов дебют ГПА тяжелого течения осложнился нижнедолевой бактериальной пневмонией и проводилось лечение антибиотиками и ВВИГ, присоединение через 24 дня РТМ позволило контролировать активность заболевания, в дальнейшем ремиссия поддерживалась ПЗ в сочетании с АЗА и повторным курсом РТМ.

Вместе с тем накопленный опыт применения РТМ в гематологии и онкологии свидетельствует, что в долгосрочной перспективе лечение РТМ способно вызывать такие НР, как тяжелые инфекции [27]. Эти данные дают импульс к длительному мониторингованию безопасности РТМ.

В нашем наблюдении все серьезные НР (20%), включая серьезные инфекции (12%), развились в течение 6 мес после первого курса РТМ, их зависимость от сопутствующего применения цитостатиков не установлена. Интересно, что высокая приверженность лечению пациента в десять раз снижала риск серьезных НР. Согласно данным регистра GRAID [14], большинство клинически значимых инфекций также возникало в течение 7 мес после первой инфузии РТМ, большинство из них были бактериальными. По данным французских исследователей [15], частота серьезных НР составила 28%, включая 15% инфекционных НР, которые привели к летальным исходам у 4 пациентов.

В целом, по данным литературы, частота тяжелых инфекций на фоне лечения РТМ при АНЦА-СВ сопоставима с РА и СКВ [28, 29]. Полагают, что риск инфекционных НР у больных АНЦА-СВ возрастает при сочетании

РТМ с цитостатиками [30, 31] (в первую очередь ЦФ и ММФ). В исследовании RITUXVAS, использовавшем РТМ в сочетании с ЦФ, серьезные НР развились у 42%, серьезные инфекции – у 18% больных [1, 13].

Инфекционные НР иммуносупрессивной терапии традиционно связывают с дефицитом иммуноглобулинов сыворотки. В группе больных с низкой концентрацией IgG нами не отмечалось увеличения частоты серьезных инфекционных НР, что можно объяснить сопутствующим применением ВВИГ у 61% таких пациентов. Наиболее выраженное снижение уровня IgG мы наблюдали через 3 мес после первой инфузии РТМ. В то же время после назначения повторных курсов, в которых использовали редуцированные дозы РТМ, статистически значимое снижение содержания IgG через 3 мес отсутствовало. Интересно, что у пациентов с дефицитом IgG суммарная доза ЦФ не была выше (2,94 г), чем в общей группе (4,25 г), а частота сочетания РТМ с внутривенным введением ЦФ одинакова. Наши результаты могут свидетельствовать о приоритетном влиянии дозы РТМ на развитие вторичного иммунодефицитного состояния.

В представленной нами когорте у 3 (6%) пациентов развилась тяжелая нейтропения (через 3 дня, 1,5 мес и 2 мес после первого курса РТМ), что у двух пациентов сопровождалось фатальной пневмонией. Причина развития поздней отсроченной нейтропии у пациентов, получающих РТМ, не установлена. К возможным механизмам можно отнести изменение созревания гранулоцитов в условиях реконституции В-клеточной линии, цитокиновую дисрегуляцию [11].

Следует отметить, что у больных АНЦА-СВ нейтропения после лечения РТМ развивается несколько чаще, чем при других аутоиммунных заболеваниях. Так, среди 209 пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших РТМ [32], поздняя отсроченная нейтропения наиболее часто наблюдалась у больных ГПА (23%), СКВ (20%) и значительно реже при РА (3%), у 6 из 11 больных с нейтропенией развился сепсис, нейтропения ассоциировалась с истощением лимфоцитов ($p=0,002$) и снижением IgM сыворотки крови ($p=0,027$). Еще в одном исследовании [33] среди 8 случаев поздней отсроченной нейтропии, развившейся после лечения РТМ у ревматологических больных, 5 пациентов страдали ГПА. В когорте 66 пациентов, получавших РТМ по поводу различных ревматических заболеваний (27 – АНЦА-СВ, 16 – СКВ, 11 – криоглобулинемия, 7 – РА), тяжелая нейтропения отмечена у 2 (7%) больных с АНЦА-СВ через 3 нед и 4 мес [34].

В настоящее время накапливается клинический опыт, свидетельствующий о возможности возобновления лечения РТМ после разрешения поздней отсроченной нейтропии. Так, при назначении повторных курсов РТМ 6 пациентам (включая больных АНЦА-СВ), перенесшим нейтропению (в среднем через 2 мес), эпизоды нейтропии не повторялись [33].

В то время как ГПА и МПА являются официальными показаниями для применения РТМ, возможности его использования у больных ЭГПА изучены недостаточно. Мы назначали повторные курсы РТМ двум больным ЭГПА, у которых была достигнута полная ремиссия при отсутствии серьезных НР. В литературе присутствуют разрозненные сообщения о применении РТМ в общей сложности у 26 больных с ЭГПА [35–40], во всех случаях отмечалось снижение клинической активности заболевания, уровня СРБ, периферической эозинофилии и была уменьшена до-

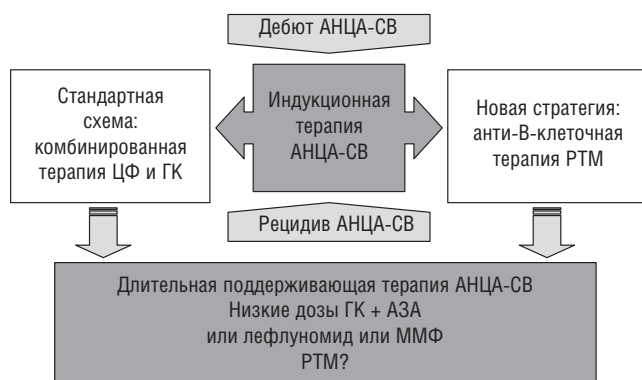


Рис. 9. Схема лечения АНЦА-СВ

за ПЗ, в том числе успешно применяли повторные курсы лечения РТМ при отсутствии серьезных инфекционных осложнений. Вместе с тем сообщалось о развитии тяжелого бронхоспазма после лечения РТМ у одного больного рефрактерным ЭГПА [41].

Поражение ВДП и легких у больных ГПА и ЭГПА медленнее реагировало на лечение РТМ, чем проявления васкулита, и требовало проведения повторных курсов. На этот факт обращали внимание и другие исследователи [17, 42]. В то же время, по данным А. Knight и соавт. [43] назначение поддерживающих курсов РТМ в дозе 2000 мг каждые 6 мес так же хорошо контролировало гранулематозные проявления ГПА, как и явления васкулита. Несомненно, нуждаются в дальнейшем уточнении показания и оптимальные схемы применения РТМ для отдельных вариантов АНЦА-СВ, в том числе с использованием повторных курсов лечения.

Таким образом, РТМ обоснованно занял прочное место в современной схеме индукционной терапии АНЦА-СВ (рис. 9), в первую очередь у больных с рефрактерным течением или наличием противопоказаний для использования ЦФ, и может стать составляющей частью поддерживающего этапа терапии в отдельные периоды заболевания.

Выводы

1. В условиях реальной отечественной клинической практики РТМ проявил высокую эффективность при АНЦА-СВ с хорошим профилем безопасности лечения. У 23 (92%) из 25 больных, наблюдавшихся более 12 мес, была достигнута ремиссия, у 2 (8%) из 25 отмечено стойкое снижение активности АНЦА-СВ.

2. В качестве показаний для назначения РТМ у больных АНЦА-СВ в первую очередь можно рассматривать рефрактерное течение заболевания, высокую кумулятивную дозу ЦФ (>25 г), непереносимость цитостатиков, наличие неблагоприятных прогностических признаков (воз-

раст >65 лет, уровень креатинина >150 мкмоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатия), поражение органа зрения. Вопросы назначения РТМ необходимо решать в возможно кратчайшие сроки после установления диагноза АНЦА-СВ, до развития необратимого повреждения жизненно-важных органов и систем.

3. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов, при этом отмечено, что положительные результаты могут быть получены при назначении РТМ в редуцированных дозах (500–1000 мг). Назначение повторных курсов в первую очередь потребовалось больным ГПА с поражением легких.

4. Требуется осторожность при сочетании РТМ с цитостатиками (в первую очередь с ЦФ) в связи с опасностью присоединения вторичного иммунодефицитного состояния и инфекционных НР, которые были наиболее частыми из серьезных НР (12%). Большинство тяжелых инфекций развивалось в течение 6 мес после первого курса РТМ. Значительное повышение частоты серьезных НР (60%) и летальных исходов (50%) наблюдалось у пациентов с недостаточной приверженностью лечению. Противопоказано применение РТМ при наличии острых инфекционных заболеваний, инфицировании вирусом гепатита В, значительном снижении содержания в сыворотке крови IgG и нейтропении.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
2. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905.
3. Luqmani R, Bacon P, Moos R, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671–8.
4. Hellmich B, Flossman O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062711> Epub 2006 Dec 14.
5. Leavitt RY, Fauci A, Block D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330807>.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330806>.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
9. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>.
10. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(6):655–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.6.655>.
11. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-Пресс; 2012. 343 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-Press; 2012. 343 p.]
12. Specks U, Stone JH; the RAVE-ITN Research Group. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:65.
13. Jones RB, Walsh M, Jayne DRW, et al. Two-year follow-up results from a randomized trial of RTX versus CyP for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:57.
14. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic anti-

- body-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol*. 2012;39(11):2153–6. DOI: 10.3899/jrheum.120482. Epub 2012 Sep 15.
15. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):532–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ket381. Epub 2013 Nov 26.
 16. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24637>.
 17. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):327–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.153601>.
 18. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Autoimmun Rev*. 2011;10(11):714–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.033>.
 19. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2223–32. DOI: 10.1093/rheumatology/ker253. Epub 2011 Sep 16.
 20. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophilcytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3760–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34583>.
 21. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1394–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08821209>.
 22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2041–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket257>.
 23. Kartin-Seba R, Goldbin J, Keoch KA, et al. Rituximab for remission, induction and maintenance in ANCA-associated vasculitis: a single centered 10-year experience in 108 patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:680.
 24. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110143>.
 25. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13960/65382/65382.pdf>
 26. Gregersen JW, Chaudhry A, Jayne DR. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):207–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2012.739638>.
 27. Van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5827. Epub 2010 May 3.
 28. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37(3):558–67. DOI: 10.3899/jrheum.090856. Epub 2010 Jan 28.
 29. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27555>.
 30. Wendt M, Gunnarson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(2):116–9. DOI: 10.3109/03009742.2011.620573. Epub 2011 Nov 28.
 31. Pullerits R, Ljevakt M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol*. 2012;76(4):411–20. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x.
 32. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209–14. DOI: 10.1002/art.30427.
 33. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM*. 2012;105(6):545–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs015>.
 34. Мухин НА, Новиков ПИ, Моисеев СВ и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):138–44. [Mukhin NA, Novikov PI, Moiseev SV, et al. Evaluation of the short-term efficacy and safety of biological agents in different rheumatic diseases: a multidisciplinary therapeutic hospital's experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):138–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-640>.
 35. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1116–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.047308>.
 36. Donvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int*. 2010;31(1):89–91. DOI: 10.1007/s00296-009-1146-6. Epub 2009 Sep 30.
 37. Saech J, Owczarczyk K, Owczarczyk K, et al. Successful use of rituximab in a patient with Churg-Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1254–5. DOI: 10.1136/ard.2009.109850. Epub 2009 Sep 9.
 38. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2865–71. DOI: 10.1093/ndt/gfq852. Epub 2011 Feb 16.
 39. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1104–5. DOI: 10.1093/rheumatology/ken175. Epub 2008 May 20.
 40. Thiel J, Hässler F, Salzer U, et al. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R133. DOI: 10.1186/ar4313.
 41. Bouldouyre M-A, Cohen P, Guillemin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):606. DOI: 10.1136/ard.2008.093773.
 42. Malm IJ, Mener DJ, Kim J, et al. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;150(1):68–72. DOI: 10.1177/0194599813509784. Epub 2013 Oct 23.
 43. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis – a case series. *Clin Rheumatol*. 2013 Aug 20. DOI:10.1007/s10067-013-2351-y.