

Эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких

Т.В. Бекетова¹, В.В. Бабак¹, М.Д. Супрун², М.Д. Евсикова¹, Е.В. Николаева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek22@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek22@rambler.ru

Поступила 18.03.2021
Принята 24.05.2021

Представлено клиническое наблюдение эффективности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) у пациентки 49 лет с гранулематозом с полиангиитом и тяжелым деструктивным поражением легких, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками (циклофосфан в суммарной дозе 4 г, азатиоприн, микофенолата мофетил). Формирование в правом легком гигантской полости с уровнем жидкости потребовало дренирования и массивной терапии антибиотиками. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась лихорадка, прогрессировало поражение ЛОР-органов, присоединился изолированный мочевого синдрома, сохранялась высокая лабораторная воспалительная активность (С-реактивный белок – 90 г/л, тромбоцитоз – 740×10^9 /л), анемия (гемоглобин 80 г/л). Назначение повторных курсов РТМ в сочетании с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина и антимикробной терапией позволило добиться ремиссии с полным регрессом гигантской полости распада в легком через 6 месяцев. Нежелательные лекарственные реакции отсутствовали.

Анти-В-клеточная терапия РТМ потенциально высокоэффективна и безопасна в случаях гранулематозом с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких, в том числе при формировании гигантских полостей распада.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный васкулит, поражение легких, ритуксимаб

Для цитирования: Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД, Евсикова МД, Николаева ЕВ. Эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):357–361.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH SEVERE LUNG INVOLVEMENT: EFFICACY OF ANTI-B CELL THERAPY WITH RITUXIMAB

Tatiana V. Beketova¹, Valeriya V. Babak¹, Marina D. Suprun², Margarita D. Eysikova¹, Ekaterina V. Nikolaeva¹

The present report illustrates efficacy of rituximab (RTX) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) with severe lung involvement. Female patient, 45 years old, was ill since March 2016, her disease manifested at the onset with fever, recurrent epistaxis, otitis media, mastoiditis, conjunctivitis and arthritis. Thoracic CT scan showed multiple decaying pulmonary infiltrates. The presence of PR3-ANCA confirmed the diagnosis of GPA. Induction therapy included high doses of glucocorticoids, cyclophosphamide (total dose 4 g), with following azathioprine and mycophenolate mofetil. Lung disease continued to progress with emerging extensive infiltrates and forming a giant cavity with air-fluid level in the right lung. Further treatment included antibiotics followed by surgical draining of lung cavity in December 2018. Fever, necrotic rhinitis and otitis persisted despite treatment, lab findings included red blood cells in the urine, C-reactive protein 90 g/l, thrombocytosis 740×10^9 /l, anemia (Hb 80 g/l). RTX 2 g and intravenous immunoglobulin were initiated in December 2018, a second course of RTX (0.5 g) was administered 4 months later. Patient's condition was gradually improving, CT scan at 6 months after RTX treatment showed fibrous tissue in the area of former cavity. One year later, total RTX dose was 3.5 g, further regression of changes and GPA remission were achieved. There were no adverse reactions.

Anti-B cell therapy with RTX is a safe and highly effective option in GPA patients with severe destructive lung disease, potentially curative even in cases of giant pulmonary cavities.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, lung involvement, rituximab

For citation: Beketova TV, Babak VV, Suprun MD, Eysikova MD, Nikolaeva EV. Granulomatosis with polyangiitis with severe lung involvement: efficacy of anti-B cell therapy with Rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):357–361 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-357-361

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и представляет собой тяжелое полиорганное заболевание, прогноз которого во многом определяют ранняя диагностика и быстрое назначение адекватной индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание некротизирующего васкулита

сосудов мелкого калибра различной локализации и сопутствующего ему некротизирующего гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [1]. Поздняя диагностика и позднее или неадекватное назначение индукционной терапии циклофосфаном (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ) способствуют развитию тяжелой формы ГПА с персистенцией гранулематозной воспалительной реакции [2, 3]. Кроме того,

около 10% пациентов рефрактерны к стандартной терапии ЦФ [4].

Поражение легких — одна из характерных черт ГПА наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек, составляющих классическую триаду заболевания. При ГПА признаки поражения легких выявляют у 60–85% больных [2, 3, 5–8]. Как правило, легочная патология сочетается с вовлечением других органов, но в редких случаях может быть единственным признаком заболевания [9]. К типичным проявлениям некротизирующего гранулематозного воспаления в легких относят выявляемые при компьютерной томографии (КТ) очаги и инфильтраты с участками деструкции и формированием полостей, которые встречаются в 20–50% случаев [3, 4, 6, 8]. Полости в легких склонны к инфицированию, что существенно снижает возможности применения иммуносупрессантов. Инфекционные осложнения относят к наиболее частым причинам летальных исходов у пациентов с ГПА [2–4].

Прогресс в лечении АНЦА-СВ прежде всего связан с внедрением анти-В-клеточной терапии РТМ, демонстрирующей преимущества перед стандартными методами лечения ЦФ в отношении как эффективности, так

и безопасности [10]. Представляем клиническое наблюдение эффективного применения РТМ при ГПА с тяжелым деструктивным поражением легких, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Пациентка 46 лет с диагнозом ГПА наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2019 г. Дебют заболевания — весной 2016 г., с левостороннего отита, мастоидита, конъюнктивита, геморрагической сыпи на конечностях, артрита и миалгий. В течение последующих двух месяцев присоединились лихорадка, полная потеря слуха на левое ухо и частичная тугоухость справа. Диагноз ГПА установлен через 4 месяца от начала заболевания и подтвержден выявлением гиперпродукции АНЦА со специфичностью к протеинзе-3 (ПР3). По месту жительства назначена индукционная терапия, которая включала редуцированную схему лечения ЦФ (суммарная доза — 4 г за 8 месяцев (с июля 2016 по февраль 2017 г.)) и ГК (преднизолон 60 мг/сут. (тах)). В марте 2017 г. при проведении КТ в легких отмечены инфильтраты с участками деструкции и формированием мелких полостей; назначен азатиоприн (отменен в мае 2017 г. в связи с гепатотоксичностью), затем микофенолата мофетил (2 г/сут., с декабря 2017 по октябрь 2018 г.). На фоне проводимого лечения заболевание приняло тяжелое течение, прогрессировало поражение легких с формированием крупной полости распада в правом легком, с июля 2018 г. ухудшилось общее самочувствие и возобновилась лихорадка. В октябре 2018 г. при проведении КТ в правом легком определялась крупная полость с уровнем жидкости (рис. 1).

В октябре 2018 г. установлен дренаж, проведена терапия антибиотиками широкого спектра действия, человеческим внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). Были исключены туберкулез, микозы. В декабре 2018 г. по данным КТ в дренированной полости жидкость отсутствовала, но отмечено увеличение размеров фокуса в правом легком до 6,9×7,0 см с неровными внутренними контурами полости и наличием секвестров, появление новых разнокалиберных очагов и мелких полостей, участков «матового стекла», выпота в правой плевральной полости до 1,8 см (рис. 2). В левом легком изменения не определялись.

На фоне продолжения антибактериальной терапии отделяемое по дренажу было серозным, но отмечались персистенция лихорадки до 38,8°С, явления двустороннего среднего отита и мастоидита. В январе 2019 г. удалена дренажная трубка. В дальнейшем прогрессировало ухудшение общего самочувствия, беспокоили артралгии, присоединились явления некротического ринита с образованием кровянистых корок в полости носа. При лабораторном обследовании выявлены умеренный изолированный мочевого синдром (эритроциты — 6 в поле зрения; креатинин — 78 мкмоль/л), высокая воспалительная активность (С-реактивный белок (СРБ) — 90 мг/л, тромбоцитоз — $740 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин — 80 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига формулы, IgG — 8,3 г/л.

В феврале 2019 г. пациентка обследована в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Состояние пациентки было тяжелым, не вызвало сомнения присутствие высокой активности ГПА с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, суставов, лихорадкой. Принято решение о эскалации индукционной терапии с назначением РТМ 1000 мг, № 2 на фоне лечения преднизолоном по 20 мг/сут., надропарином

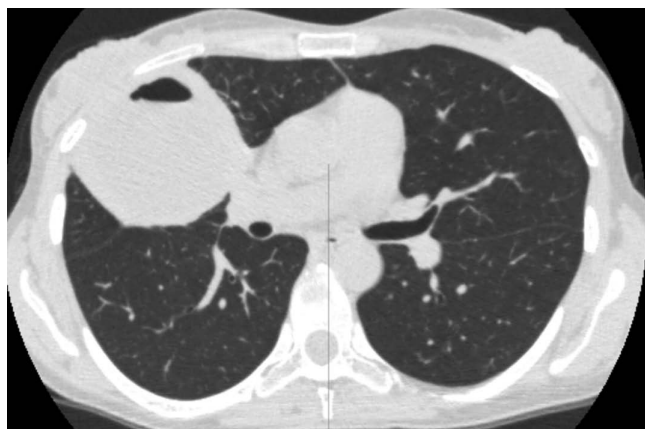


Рис. 1. КТ органов грудной клетки (октябрь 2018 г.). На аксиальном срезе в правом легком определяется полость больших размеров с уровнем жидкости



Рис. 2. КТ органов грудной клетки (декабрь 2018 г.). На аксиальном срезе в правом легком определяется полость больших размеров с дренажной трубкой без уровня жидкости, выраженные изменения окружающей легочной паренхимы с появлением новых разнокалиберных очагов, выпот в правой плевральной полости

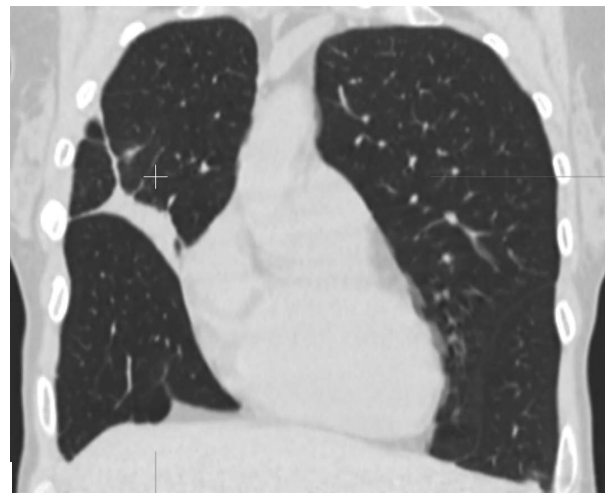
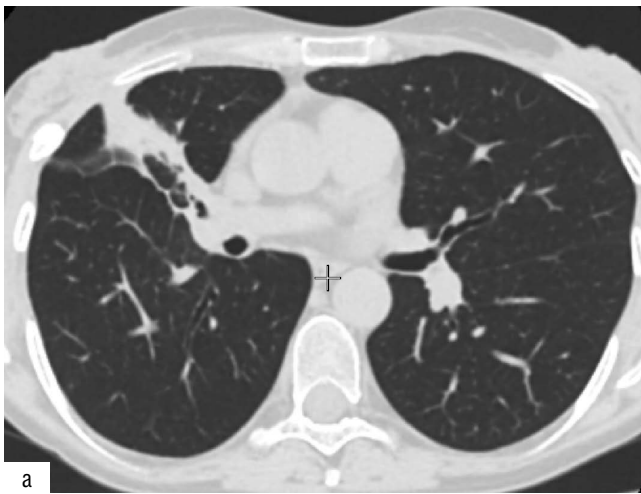


Рис. 3. КТ органов грудной клетки (июль 2019 г., через 6 месяцев после начала лечения РТМ). На аксиальном (а) и сагиттальном (б) срезах виден участок фиброза на месте определявшегося ранее фокуса с крупной полостью в правом легком

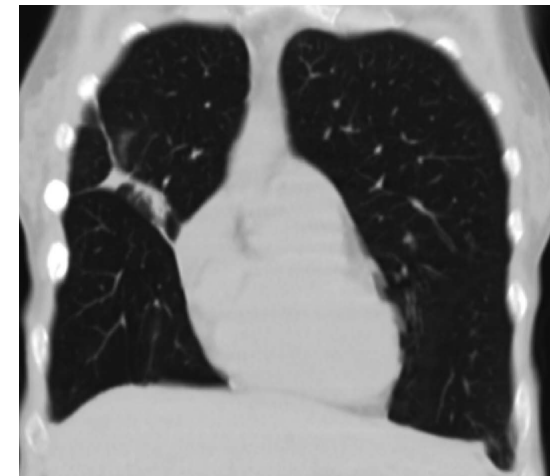
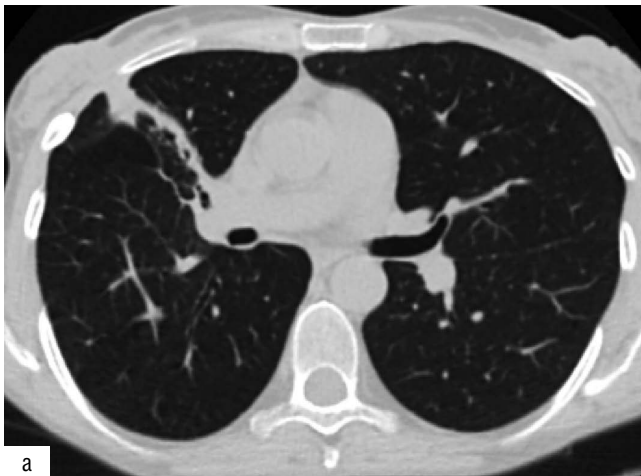


Рис. 4. КТ органов грудной клетки (август 2020 г., через 18 месяцев после начала лечения РТМ). На аксиальном (а) и сагиттальном (б) срезах видна дальнейшая положительная динамика с уменьшением размера участка фиброза в правом легком

кальция, ВВИГ, триметопримом/сульфаметоксазолом. Наблюдалась удовлетворительная переносимость лечения, быстрое купирование явлений некротического ринита, улучшение общего самочувствия. Достигнута полная деплеция CD19⁺-В-клеток (0%). Через 4 месяца проведен повторный редуцированный курс лечения РТМ 500 мг. Начато снижение дозы преднизолона, продолжен прием триметоприма/сульфаметоксазола.

При обследовании в июле 2019 г., через 6 месяцев после начала лечения РТМ, по данным КТ легких отмечена выраженная положительная динамика, на месте определявшегося ранее фокуса с крупной полостью в правом легком сформировался участок фиброза (рис. 3), отсутствовали очаговые изменения, участки «матового стекла», выпот в плевральной полости.

В октябре 2019 г. на фоне снижения дозы метипреда до 10 мг в сутки вновь повторно вводили РТМ 500 мг. Поддерживалась полная деплеция CD19⁺-В-клеток в циркуляции, СРБ и АНЦА-ПРЗ в пределах нормы. Выявлено вторичное иммунодефицитное состояние (IgG — 4,1 г/л), в связи с чем назначали ВВИГ в дозе 10 г.

К марту 2020 г. доза метипреда снижена до 8 мг/сут. После очередного курса РТМ его суммарная доза составила

3,5 г. Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, отсутствовали клинические признаки активности ГПА. В августе 2020 г., через 18 месяцев после начала лечения РТМ, по данным КТ отмечена дальнейшая положительная динамика с уменьшением размера участка фиброза в правом легком (рис. 4).

Таким образом, в представленном наблюдении в результате лечения РТМ была достигнута полная деплеция CD19⁺-В-клеток, которая поддерживалась в течение 18 месяцев на фоне повторных редуцированных курсов РТМ, что позволило добиться полной ремиссии ГПА несмотря на тяжелое деструктивное поражение легких. Следует отметить, что несмотря на раннее, через 4 месяца от начала болезни, назначение ЦФ, заболевание приняло прогрессирующее течение, что можно связывать с необоснованным нарушением стандартной схемы индукционной терапии ЦФ. В данном случае были показаны повторные введения ЦФ в дозе 15 мг/кг (не более 1000 мг) с интервалом 3 недели [10]; вместе с тем через 8 месяцев после начала терапии суммарная доза ЦФ не превышала 4 г.

При ГПА очаги гранулематозного воспаления в респираторных органах можно рассматривать в качестве

своеобразной третичной лимфоидной ткани [11, 12], что определяет необходимость поддержания длительной полной деплеции CD19⁺-В-клеток в циркуляции, костном мозге и тканях для достижения устойчивой ремиссии ГПА. Как известно, ЦФ способствует снижению числа В-клеток, но, в отличие от РТМ, не позволяет достичь полной деплеции [13]. Применение редуцированных доз ЦФ и увеличение интервала между инфузиями препарата существенно снижает эффективность лечения и у пациентов с ГПА может способствовать персистенции гранулематозного воспаления и прогрессированию заболевания.

Наблюдательные исследования эффективности РТМ при рефрактерном ГПА [14–16] свидетельствуют о высокой частоте достижения ремиссии (80%), в том числе среди пациентов с преобладанием проявлений, обусловленных некротизирующим гранулематозным воспалением, при формировании крупных полостей распада [17]. По данным К. Keogh и соавт. [16], во всех 11 случаях ГПА, рефрактерных к стандартной терапии ЦФ, назначение РТМ было эффективным.

Необходимо подчеркнуть, что дифференциальная диагностика деструктивных изменений в легких при ГПА всегда сложна и требует исключения таких состояний, как абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы. В свою очередь формирование полостей распада в легких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. Так, М. Chin и соавт. [18] описали случай ГПА с гигантской полостью в легком, при котором поздняя диагностика и нерациональная терапия высокими дозами ГК и метотрексатом

способствовали развитию инфицированного гидронефроза и эмпиемы плевры.

Как известно, ВВИГ проявляет широкий спектр эффектов, включая регулирование функции Т-клеток, блокаду Fc-рецепторов, предотвращение связывания активированных C3b-, C4b-компонентов комплемента, и, таким образом, обладает потенциалом не только коррекции иммунодефицитных состояний, но и контроля активности АНЦА-СВ [19]. Триметоприм/сульфаметоксазол применяются для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* [10], кроме того, отмечено, что его дополнительное назначение может способствовать снижению риска рецидива ГПА [20]. В представленном наблюдении превентивное назначение ВВИГ, триметоприма/сульфаметоксазола и своевременное выявление дефицита IgG с его коррекцией, возможно, способствовало удовлетворительной переносимости лечения с отсутствием инфекционных осложнений.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы, рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190148-3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;6:19-28. [Beketova T. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. 2018;5:13-21 [Beketova T. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevtichesky Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;5:13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapec E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A systematic review. *JAMA*. 2007;298(6):655-669. doi: 10.1001/jama.298.6.655
- Pretorius ES, Stone JH, Hellman DB, Fishman EK. Wegener's granulomatosis: CT evolution of pulmonary parenchymal findings in treated disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004;45(1):67-85
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(06):488-498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2005;53(3):471-477. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.04.016
- Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med*. 2020;49(3):104039. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104039.
- Schucany WG. Wegener's granulomatosis presenting as a large solitary cavitary mass. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2010;23(2):171-172. doi: 10.1080/08998280.2010.11928612
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Sautes-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, Kaplon H, Germain C, Fridman WH, et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2016;7:407. doi: 10.3389/fimmu.2016.00407
- Ганцев ШХ, Рустамханов РА, Ганцев КШ, Кзыргалин ШР. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез). *Иммунология*. 2019;40(2):58-63. [Gantsev SK, Rustamkhanov RA, Gantsev KS, Kzyrgalin SR. Tertiary lymphoid structures (lymphoid neogenesis). *Immunologiya = Immunology*. 2019;40(2):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12008
- Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*. 1982;128(6):2453-2457.
- Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3770-3778. doi: 10.1002/art.34584

15. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol*. 2008;35:2017-2023.
16. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(02):180-187. doi: 10.1164/rccm.200507-1144OC
17. Masiak A, Zdrojewski Z. Relapsing granulomatosis with polyangiitis with severe lung and upper respiratory tract involvement successfully treated with rituximab. *Reumatologia*. 2017;55(4):208-212. doi: 10.5114/reum.2017.69783
18. Chin M, Leblanc A, Souza C, Gomes MM, Ivory C, Midzic I, et al. A severe pleural complication associated with granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100933. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100933.
19. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):349-359. doi: 10.1038/nrrheum.2011.61
20. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG, Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1996;335(1):16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

Евсикова М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-3374>

Николаева Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>