

Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев)

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Никишина Н.Ю.², Насонов Е.Л.^{2,3}, Джумагулова А.С.¹, Ткаченко Н.П.¹, Каримова Э.Р.¹, Молдобаева А.А.¹, Жумакадырова А.Ж.¹

¹Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ) им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:
 Гулазик Маликовна
 Койлубаева;
 makmal@rambler.ru

Contact:
 Gulazik Koilubaeva;
 makmal@rambler.ru

Поступила 01.10.18

Представлены два клинических наблюдения у больных системной красной волчанкой (СКВ) с тяжелым поражением нервной системы, характеризовавшимся в одном случае диффузными и очаговыми нейропсихическими проявлениями СКВ со стороны центральной нервной системы и поражением периферической нервной системы в виде локального мононеврита нижних конечностей, в другом случае – тяжелой периферической невропатией, проявившейся множественным мононевритом нижних конечностей. Отмечается эффект анти-В-клеточной терапии ритуксимабом.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейропсихические проявления; центральная нервная система; периферическая нервная система; анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб.

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с нейропсихическими проявлениями системной красной волчанки (описание клинических случаев). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):106-111.

EFFICIENCY OF ANTI-B-CELL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REPORT OF CLINICAL CASES

Koilubaeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Nikishina N.Yu.², Nasonov E.L.^{2,3}, Dzhumagulova A.S.¹, Tkachenko N.P.¹, Karimova E.R.¹, Moldobaeva A.A.¹, Zhumakadyrova A.Zh.¹

The paper describes two patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with severe nervous system damage characterized by diffuse and focal neuropsychiatric manifestations of SLE due to of the central nervous system involvement and damage to the peripheral nervous system as local mononeuritis of the lower extremities in one case and severe peripheral neuropathy manifested by multiple mononeuritis of the lower extremities in the other. Anti-B cell therapy with rituximab is noted to have an effect.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuropsychiatric manifestations; central nervous system; peripheral nervous system; anti-B-cell therapy; rituximab.

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Efficiency of anti-B-cell therapy in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: a report of clinical cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):106-111 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-106-111

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Нейропсихические проявления СКВ (НПСКВ), согласно определению Американской коллегии ревматологов (ACR), встречаются у 37–91% пациентов, но только в 18–33% случаев связаны с СКВ [2–4].

НПСКВ могут варьировать от легких очаговых или умеренно выраженных диффузных до острых, угрожающих жизни состояний. Кроме того, частые рецидивы НПСКВ приводят к инвалидизации больных, в том числе в случае поздней диагностики и позднего назначения адекватного лечения [5–8]. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается гораздо чаще (93%), чем патология перифериче-

ской нервной системы (ПНС; 7%). При этом частота диффузных и очаговых расстройств ЦНС составляет 78 и 22% соответственно [9].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), при тяжелых формах НПСКВ в качестве препаратов первой линии применяются глюкокортикостероиды (ГК) и циклофосфамид (ЦФ) которые назначают в высоких дозах для подавления аутоиммунного воспаления и предотвращения необратимых органных повреждений [10]. Терапия моноклональными антителами к В-лимфоцитам (ритуксимаб – РТМ) успешно используется при рефрактерных НПСКВ, особенно у пациентов с рецидивирующим течением [10–12].

Приводим два клинических случая успешного применения РТМ у больных СКВ с поражением ЦНС и ПНС. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования.

Больная А., 23 лет, 10.06.2016 г. поступила в отделение ревматологии Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова (НЦКТ) в крайне тяжелом состоянии, с признаками поражения ЦНС в виде выраженной дисциркуляторной энцефалопатии, со зрительными и слуховыми галлюцинациями, с частыми генерализованными эпилептическими приступами, с повышением температуры тела до фебрильных значений (39 °С). Из анамнеза заболевания известно, что с начала апреля 2016 г. у данной пациентки диагностировалась анемия со снижением уровня гемоглобина до 50 г/л, сопровождавшаяся фебрильной лихорадкой (39 °С), по поводу чего она была госпитализирована в инфекционную больницу г. Москвы, по месту временного пребывания, где проводилась противовирусная и противогрибковая терапия без особого эффекта. В конце апреля 2016 г. она была переведена в неврологическое отделение Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова (г. Москва) из-за вовлечения ЦНС, проявившегося острым нарушением сознания, зрительным и слуховым галлюцинозным синдромом, с развитием через 2 дня (01.05.2016 г.) мозговой комы длительностью около 3 сут. В стационаре не исключался диагноз синдрома Гийена–Барре. Проводилось лечение: зондовое питание, применялись нейрометаболические (холина альфосцерат) и ноотропные препараты (цитиколин) со слабоположительным эффектом. В последующем из-за прогрессирования нейропсихических нарушений планировался перевод больной в психоневрологический диспансер г. Москвы, от которого родственники категорически отказались.

С 18.05.2016 г. по 03.06.2016 г. больная находилась на стационарном лечении по месту временного проживания (г. Братск, Россия) в ОАУЗ №3 с признаками стойких нейропсихических расстройств в виде затяжного нарушения сознания, дисциркуляторной энцефалопатии с галлюцинозным синдромом и выраженными когнитивными нарушениями. При обследовании по результатам люмбальной пункции определялся белок – 0,75 г/л, цитоз – 3/3 в поле зрения: лимфоциты – 2, нейтрофилы – 1. При химико-токсикологическом исследовании мочи обнаружено наличие амфетамина (АМФ) – 111,25 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (от 03.05.2016 г.) в белом веществе лобных долей выявлялись единичные очаги усиленного магнитно-резонансного сигнала размером 0,35 см без перифокального отека, расширенные периваскулярные и субарахноидальные пространства в области лобных и теменных долей. На основании клинических симптомов и результатов перечисленных выше исследований был выставлен диагноз: «Токсическая энцефалопатия (интоксикация психоактивным веществом), острого течения. Выраженные когнитивные нарушения (деменция). Криптогенный цирроз печени, умеренной активности, субкомпенсация. Дисметаболический кетоацидоз. Железодефицитная анемия легкой степени. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Дегенерация сетчатки». Проводилось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии: зондовое питание (аминостерил Н-гена), дезинтоксикационная и антибактериальная терапия (цефатоксим), применялись нейрометаболические и ноотропные препараты (цитиколин, цитофлавин, церебролизин и фенотропил), ГК – преднизолон внутривенно (в/в) капельно в общей суммарной дозе 90 мг.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии родственники транспортировали больную в НЦКТ (г. Бишкек, Кыргызская Республика). При первичном осмотре в отделении ревматологии НЦКТ, где пациентка находи-

лась на стационарном лечении с 10.06.2016 г. по 09.07.2016 г., определялись выраженные нейропсихические нарушения: энцефалопатия с двусторонней пирамидной недостаточностью, смешанными эпилептическими (генерализованными клонико-тоническими и по типу «абсансов»), гиперкинетический синдром по типу хореоатетоза, психоз в виде слуховых и зрительных галлюцинаций. При объективном осмотре у больной наблюдались диффузная алопеция и изъязвления полости рта (явления язвенного стоматита и энантемы). По данным лабораторных методов исследования снижение гемоглобина – 94 г/л, увеличение СОЭ – 56 мм/ч (по Панченкову), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 134 Ед/л и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 159 Ед/л, другие биохимические показатели крови без особенностей. В общем анализе мочи: белок – 125 мг/л, лейкоциты – 14–15–16 в поле зрения, эритроциты неизменные – 1–0–1 в поле зрения. Скрининговое иммунологическое исследование с иммуноблотом «ЛИА-Мах 17» выявило антитела к рибосомальному белку (RO). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определялось снижение С3-компонента комплемента до 0,50 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента до 0,050 (при норме 0,150–0,570 г/л) и повышение уровня антител к двуспиральной ДНК (антидсДНК) до 60 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл). При определении с помощью непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) антинуклеарных антител (АНА) на клеточной линии Нер 2 в разведении сыворотки крови больной с титром >1:320 было выявлено крапчатое свечение (рис. 1).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – за задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) определялось эхонегативное пространство 0,43 см в диастолу. При повторной МРТ головного мозга от 08.06.2016 г. (рис. 2, а, б) обнаружены единичные перивентрикулярные билатеральные очаги глиоза в лобных долях до 3–5 мм, расширение III желудочка и субарахноидального пространства, углубление и расширение Sylvianовых и кортикальных борозд, с признаками субатрофии извилин. Заключение: «МРТ-данные свидетельствуют об энцефалопатии неуточненного генеза с формирующейся заместительной гидроцефалией и перивентрикулярными очагами глиоза в лобных долях билатерально».

Кроме этого, у больной диагностированы симптомы локального мононеврита согласно номенклатуре НПСКВ (АСР, 1999 г.), проявившегося нарушением двигательной и сенсор-

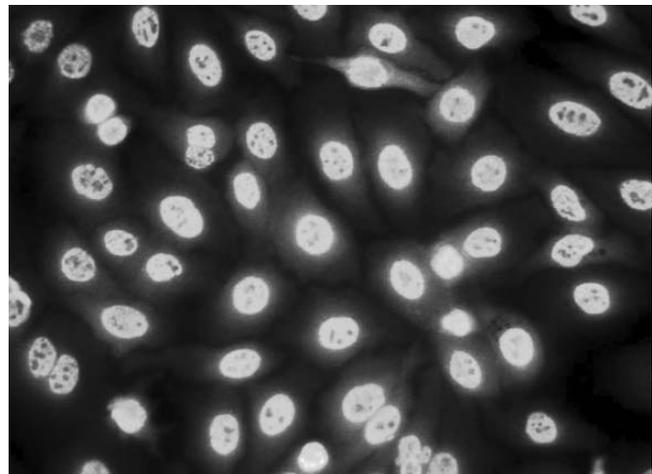


Рис. 1. Крапчатое свечение АНА у больной А. с диффузным и очаговым поражением ЦНС

ной проводимости левого большеберцового нерва при электронейромиографии нижних конечностей и черепно-мозговой невропатии (ЧМН) с частичной атрофией зрительных нервов с двух сторон. Дополнительно пациентка была консультирована наркологом, который по первичному осмотру исключил наличие амфетаминового делирия.

Согласно диагностическим критериям SLICC (2012) [13] верифицирован клинический диагноз: «Системная красная волчанка, острое течение (по началу заболевания), очень высокой активности (индекс SLEDAI-2K – 35 баллов) с поражением ЦНС (цереброваскулит: мозговая кома от 01.05.2016 г., энцефалопатия со зрительным и слуховым галлюцинаторным синдромом, смешанными частыми эпилептиками: генерализованными и по типу “абсансов”, с гиперкинетическим синдромом по типу хореоатетоза, снижением когнитивных функций), ПНС (невропатия большеберцового нерва слева), органов зрения (двусторонний ретинит, центральная серозная хориоретинопатия с частичной атрофией зрительных нервов с двух сторон), слизистых оболочек (язвенный стоматит, энантема), серозных оболочек (адгезивный перикардит), трофические нарушения (диффузная алопеция), конституциональные проявления (лихорадка, снижение массы тела), иммунологические нарушения (позитивность по антителам к RO-антигену, антинуклеарному фактору повышение уровня анти-дсДНК, снижение содержания С3- и С4-компонентов комплемента). Индекс повреждения SLICC (ИП) – 1 балл: частичная атрофия зрительных нервов с частичной потерей зрения. Проплап митрального клапана I степени с минимальной регургитацией. Инфекция мочеполовых путей».

Наличие когнитивных нарушений было обнаружено с применением специфического теста Mini-Mental State Examination – MMSE (мини-схема исследования психического состояния пациента), значение которого составило 19 баллов (признаки умеренной когнитивной дисфункции).

В данном клиническом случае согласно классификационным критериям ACR (1999) у больной диагностировано 4 проявления НПСРВ (сочетание очагового и диффузного поражения ЦНС). Очаговые НПСРВ характеризовались двигательными нарушениями в виде хореоатетоза, судорогами и судорожными расстройствами (генерализованными клонико-тоническими и по типу «абсансов»), демиелинизирующим синдромом (определялись перивентрикулярные билатеральные

очаги глиоза в лобных долях по данным МРТ головного мозга). Диффузные НПСРВ проявлялись когнитивной дисфункцией, нарушением сознания и психозом в виде зрительных и слуховых галлюцинаций.

Проводилось лечение: пульс-терапия (ПТ) метилпреднизолоном (МП) в общей суммарной дозе 8250 мг и ЦФ 800 мг, применялись ноотропные (цитиколин) и противосудорожные препараты (депакин по 300 мг 2 раза в день), гепатопротекторы и антибактериальная терапия (цефтриаксон). Несмотря на лечение, отмечались прогрессирующие нейropsychических нарушений: участились генерализованные эпилептические приступы, усилились зрительные и слуховые галлюцинации, развилось тяжелое расстройство сознания, приведшее к сопорозному состоянию, в связи с чем экспертной комиссией по генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) была назначена анти-В-клеточная терапия РТМ, общая суммарная доза которого составила 1500 мг (первая инфузия 1000 мг в/в капельно, вторая инфузия – 500 мг с промежутком в 7 дней). После первой дозы РТМ (1000 мг) через 5 дней отмечались уменьшение частоты смешанных эпилептических приступов, исчезновение галлюцинаторного синдрома, расстройства сознания и сопорозного состояния.

После второй дозы РТМ (500 мг) сохранялись редкие эпилептические приступы, отмечалось уменьшение признаков локального мононеврита левой нижней конечности (невропатии большеберцового нерва слева), явления которого полностью исчезли через 2 мес после применения РТМ. При выписке из стационара пациентке впервые был назначен МП внутрь в суточной дозе 40 мг (данную дозу препарата больная принимала в течение последующих 2 мес), продолжена терапия ЦФ по 600 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед и прием противосудорожных препаратов: депакин по 300 мг 2 раза в день, который в последующем из-за плохой переносимости был заменен на ламиктал по 25 мг 2 раза в день.

При динамическом наблюдении по данным электроэнцефалографии (08.08.2016 г.) отмечалось снижение судорожной готовности коры головного мозга: «Определялись признаки ирритативных знаков с редуцированной эпилептиформной активностью невысокой амплитуды, снижение порога судорожной готовности и ирритации неспецифических срединных структур головного мозга».

После 5 мес динамического наблюдения (07.12.2016 г.) регистрировались нормальные значения анти-дсДНК –

15 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл), С3-компонента комплемента – 1,34 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента 0,283 (при норме 0,150–0,570 г/л). Однако полное купирование эпилептических приступов наблюдалось лишь к началу 2018 г., что позволило отменить ламиктал только через 2 года от начала применения данного препарата. Доза перорального МП была снижена до 16 мг/сут (с 16.12.2016 г.), затем – до 12 мг/сут (с 26.12.2017 г.), а с 01.10.2018 г. – до 4 мг/сут. ЦФ получала до 01.04.2018 г. (общая суммарная доза составила 19 100 мг), затем в качестве поддерживающей терапии назначен азитиоприн (АЗА) 150 мг/сут.

На фоне тщательного диспансерного наблюдения у больной в течение 7 мес до последнего амбулаторного

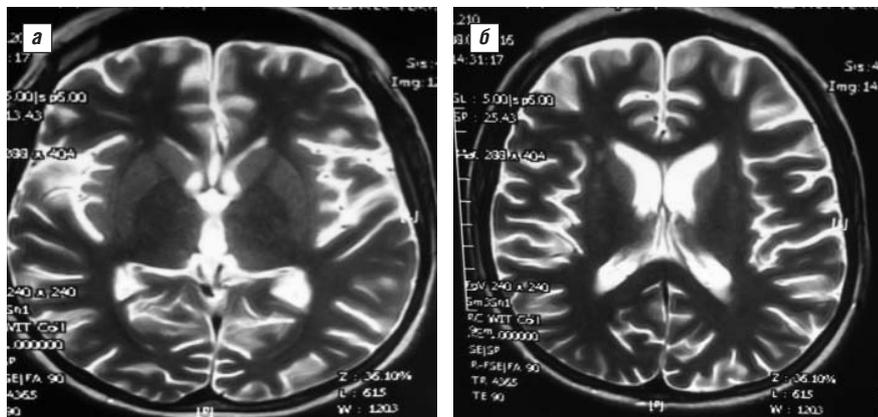


Рис. 2. МРТ головного мозга больной А. а – расширение III желудочка до 7 мм. Субарахноидальное пространство умеренно расширено. Сильвиевы и кортикальные борозды углублены, умеренно расширены с признаками субатрофии извилин; б – в перивентрикулярных отделах очаги глиоза до 3–5 мм

осмотра (30.11.2018 г.) была достигнута медикаментозная клиничко-иммунологическая ремиссия заболевания: отсутствовали эпилептические приступы и другие проявления СКВ, регистрировались нормальные значения анти-дсДНК — 1,953 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл), С3-компонента комплемента — 1,21 г/л (при норме 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента 0,289 (при норме 0,150–0,570 г/л).

Больная Ш., 39 лет, поступила в клинику НЦКТ 21.09.2015 г. в тяжелом состоянии, с признаками поражения ПНС: выраженные боли с ограничением объема движения нижних конечностей, с повышением температуры тела до фебрильных значений (39 °С). Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2013 г. у больной развилась острая кожная волчанка (ОКВ) в виде распространенных эритематозных высыпаний верхних конечностей, по поводу чего она лечилась у дерматолога по месту жительства с временным положительным эффектом. С июля 2014 г. отмечалось усиление кожно-слизистого синдрома (генерализация эритематозных высыпаний на лице и в области декольте, рецидивирующие язвы полости рта). С 01.08.2014 г. по 13.08.2014 г. пациентка находилась на стационарном лечении в Республиканском Центре дерматовенерологии (г. Бишкек) с клиническим диагнозом: «Дискоидная красная волчанка. Острая крапивница. Железодефицитная анемия».

С 03.09.2014 г. по 16.09.2014 г. больная была впервые госпитализирована в отделение ревматологии НЦКТ, где верифицирован клинический диагноз: «Системная красная волчанка, подострое течение (по началу заболевания), умеренной активности (индекс SLEDAI-2K — 16 баллов), с поражением кожи (эритематозные высыпания на лице, в зоне декольте и верхних конечностей), почек (нефрит, хроническая болезнь почек — ХБП — С2А3, артериальная гипертензия), слизистых оболочек (язвенный стоматит), трофические нарушения (диффузная алопеция), иммунологические нарушения (повышение уровня анти-дсДНК, позитивность по антителам к SmD1-антигену). ИП (SLICC) — 0 баллов». При обследовании в общем анализе крови: Hb — 101 г/л, СОЭ — 20 мм/ч (по Панченкову), анти-дсДНК (методом ИФА) — 84 МЕ/мл (при норме <25 МЕ/мл); в биохимическом анализе крови без изменений; в общем анализе мочи — белок 625 г/л, суточный белок — 1313 мг, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 69 мл/мин (по формуле Кокрофт-Гоулта). Проводилась ПТ МП в общей суммарной дозе 3000 мг и ЦФ 400 мг. При выписке назначен МП внутрь в суточной дозе 28 мг (в последующем доза препарата была снижена до 6 мг/сут с 10.05.2015 г.), ЦФ (общая суммарная доза которого составила 2500 мг). С января 2015 г. назначен АЗА 150 мг/сут, который пациентка принимала до 05.05.2015 г.

Тяжелое обострение заболевания (по индексу Scleritis Flare Index, SFI) отмечалось с начала июля 2015 г., в связи с чем пациентка 24.07.2015 г. была экстренно госпитализирована в отделение ревматологии НЦКТ, где находилась на стационарном лечении до 03.09.2015 г. с клиническим диагнозом: «Системная красная волчанка, острое течение, высокой активности (индекс SLEDAI-2K — 19 баллов), с гематологическими нарушениями (панцитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения/лимфопения), почек (нефрит, ХБП С1А2), с поражением ПНС (множественный мононеврит: невралгия малоберцового нерва с обеих сторон), серозных оболочек (адгезивный перикардит), слизистых оболочек (язвенный стоматит), органов зрения (эписклерит

обоих глаз), конституциональные проявления (лихорадка). ИП (SLICC) — 0 баллов. Внебольничная верхнедолевая правосторонняя пневмония».

При объективном осмотре у больной наблюдалось тяжелое общее состояние. Температура тела — 38,2 °С. Кожные покровы бледной окраски с желтушным оттенком. Видимые слизистые оболочки: явления язвенного стоматита. В легких преимущественно справа выслушивались единичные влажные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхания 20 в 1 мин. При обследовании в общем анализе крови отмечалось снижение уровня Hb до 40 г/л, эр. — $1,6 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $72 \cdot 10^9/л$, л. — $2,2 \cdot 10^9/л$ и лимф. — $0,4 \cdot 10^9/л$, увеличение СОЭ — 79 мм/ч (по Панченкову), определялись нормальные значения ретикулоцитов — 8% (норма 2–10%); в общем анализе мочи выявлялся белок — 780 мг/л, а в суточном анализе — 83 мг, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 71 мл/мин/1,73 м²; в биохимическом анализе крови без изменений. Проводилась ПТ МП в общей суммарной дозе 3000 мг, применялся внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВВИГ) в общей суммарной дозе 67 г (из расчета 0,2 г на 1 кг массы тела), проведена трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмы №4, одногруппной тромбоцитарной массы — 6 доз и трехкратно отмывтой одногруппной эритроцитарной массы №1.

На фоне данной терапии отмечались исчезновение клиничко-рентгенологических симптомов внебольничной пневмонии и нормализация температуры тела. Однако сохранялись гематологические нарушения и выраженные симптомы поражения ПНС (признаки множественного мононеврита нижних конечностей с ограничением двигательной активности больной). В соответствии с решением экспертной комиссии по ГИБП была начата терапия РТМ, общая суммарная доза которого составила 1500 мг (по 500 мг в/в капельно 3 раза с промежутком в 7 дней). Через 10 дней после применения РТМ исчезли невропатические боли, обусловленные невритом малоберцовых нервов, улучшились показатели крови: уровень Hb повысился до 80 г/л (норма 110–160 г/л), эр. — до $3,4 \cdot 10^{12}/л$ (норма 3,50–5,50 $\cdot 10^{12}/л$), тр. — до $130 \cdot 10^9/л$ (норма 180–320 $\cdot 10^9/л$), л. — до $3,2 \cdot 10^9/л$ (норма 4,0–10,00 $\cdot 10^9/л$), СОЭ — 45 мм/ч (по Панченкову, при норме 2,0–15,00 мм/ч). При выписке из стационара рекомендовано лечение МП в суточной дозе 32 мг, который пациентка принимала до ноября 2015 г., затем в амбулаторных условиях доза препарата была снижена до 24 мг/сут; в качестве поддерживающей терапии назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2000 мг/сут.

При амбулаторном наблюдении (24.12.2015 г.) отмечалось стойкое улучшение всех показателей крови: уровень Hb составлял 125 г/л, эр. — $4,24 \cdot 10^{12}/л$, л. — $7,5 \cdot 10^9/л$, лимф. — $1,12 \cdot 10^9/л$, тр. — $185 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 25 мм/ч, нормализовались значения С3-компонента комплемента — 1,30 г/л (норма 0,83–1,93) и С4-компонента комплемента — 0,296 г/л (норма 0,150–0,570). В общем анализе мочи — снижение содержания белка до 90 мг/л, в суточном анализе мочи — до 52 мг, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 69 мл/мин/1,73 м². По данным ЭхоКГ в полости перикарда за ЗСЛЖ определялось незначительное количество жидкости (0,3 см в диастолу) и уплотнение листов перикарда.

Через 6 мес после применения РТМ (19.04.2016 г.) при осмотре окулиста зарегистрировано полное разрешение симптомов двустороннего эписклерита. Продолжена терапия МП в суточной дозе 22 мг, в последующем доза препарата была снижена до 4 мг/сут (с 28.10.2016 г.);

ММФ — 2000 мг/сут, который 10.01.2017 г. был заменен на АЗА (имуран) 150 мг/сут. Поддерживающую дозу АЗА пациентка принимала до июля 2017 г.

В последующем на фоне тщательного диспансерного наблюдения сохранялась медикаментозная клинко-иммунологическая ремиссия заболевания (индекс SLEDAI — 0 баллов) длительностью 2,5 года (с 18.07.2016 г. по 21.01.2019 г.). При динамическом мониторинговании регистрировались стойко нормальные показатели клинических анализов крови: Hb — 143 г/л, эр. — $4,07 \cdot 10^{12}/л$, л. — $11,65 \cdot 10^9/л$, лимф. — $1,42 \cdot 10^9/л$, тр. — $193 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 15 мм/ч (по Вестергергену); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи без изменений, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) — 95 мл/мин/1,73 м². Сохранялись нормальные значения иммунологических показателей крови: С3-компонента комплемента — 1,26 г/л (норма 0,83–1,93 г/л) и С4-компонента комплемента — 0,335 г/л (норма 0,150–0,570 г/л), анти-дсДНК — 0,121 МЕ/мл (норма < 25 МЕ/мл). Продолжена терапия МП — 4 мг/сут и гидроксихлорохином 200 мг/сут.

Обсуждение

Анти-В-клеточная терапия рассматривается как альтернативный метод лечения резистентных форм НПСКВ. При этом в некоторых исследованиях изучалось применение РТМ в качестве стероид-сберегающего препарата, с целью быстрого снижения дозы ГК и риска рецидива НПСКВ [14]. Как известно, В-клетки играют центральную роль в патогенезе СКВ, участвуя в антитело-зависимых и антитело-независимых цитотоксических реакциях [12, 15–17]. Патогенное влияние аутоантител при СКВ реализуется за счет гиперпродукции иммунокомпетентными клетками интерферона α (ИФН α), являющегося важным провоспалительным цитокином, индуцирующим повреждение нейронов при диффузном поражении ЦНС [18–21].

Несмотря на противоречивые данные некоторых клинических исследований, было доказано, что эффективность РТМ обусловлена ингибированием активированных В- и Т-клеток, снижением продукции ряда провоспалительных цитокинов, в том числе ИФН α , и активации комплемента, что приводит к быстрому уменьшению НПСКВ [22–24]. Тем не менее РТМ по-прежнему не входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, предназначенных для лечения пациентов с СКВ, резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии.

В наших клинических наблюдениях наиболее тяжелая форма НПСКВ была у больной А., с очаговым и диффузным поражением ЦНС, в основе развития которых лежат различные патогенетические механизмы аутоиммунного воспаления [25–30]. Согласно ряду исследований, тяжелые формы НПСКВ с высокой иммунологической активностью определяют повышенный риск летального исхода (до 25%) и наступления инвалидности на ранних стадиях заболевания (до 35–65%), как у больной А. [8]. Учитывая развитие потенциально жизнеугрожающего состояния, обусловленное тяжелым течением НПСКВ с высокой иммунологической активностью (повышение уровня анти-дсДНК более чем в 2,5 раза и выраженная гипокомплементемия), в данном клиническом случае были использованы принципы двухэтапного лечения, согласно рекомендациям EULAR (применение индукционной терапии высокими дозами ГК и ЦФ, затем РТМ). Выбранная стратегия оказалась успешной и позволила подавить не только агрессивное аутоиммунное воспаление, клинически про-

явившееся тяжелым поражением ЦНС (психоз, смешанные эпилептические приступы, хореоатетоз, выраженная когнитивная дисфункция) и ПНС (невропатия левого большеберцового нерва), но и предотвратить накопление дополнительных необратимых органических повреждений. При первичном осмотре у данной пациентки уже имелись серьезные когнитивные нарушения и патология со стороны органов зрения в виде атрофии зрительного нерва обоих глаз, развившаяся в течение первых 2 мес болезни. После полугодового динамического наблюдения от начала агрессивной иммуносупрессивной и анти-В-клеточной терапии у данной больной отмечалось исчезновение признаков иммунологической активности (регистрировались нормальные значения анти-дсДНК и С3- и С4-компонентов комплемента) и симптомов диффузного поражения ЦНС, за исключением легких когнитивных нарушений, редких эпилептических (регрессировавших только через 2 года от начала терапии) и частичной потери зрения на оба глаза, развитие и сохранение которых, вероятно, было связано с поздней диагностикой и поздним назначением патогенетической терапии.

Во втором клиническом случае, у больной Ш., эффективность РТМ проявлялась устойчивым улучшением симптомов со стороны ПНС и показателей крови при недостаточной эффективности предшествующей терапии, включавшей сверхвысокие дозы ГК и ВВИГ.

Таким образом, применение РТМ у двух наблюдавшихся нами больных с тяжелыми НПСКВ, торпидными к стандартной антиревматической терапии, позволило не только подавить агрессивное аутоиммунное воспаление, но и предотвратить накопление необратимых повреждений за счет быстрого снижения высоких пероральных доз ГК. А это заслуживает особого внимания, поскольку ГК способны индуцировать необратимые повреждения, особенно у пациентов с тяжелым поражением ЦНС, которые вынуждены длительно применять высокие дозы системных ГК [31–33].

В заключение хотелось бы отметить, что РТМ представляет собой эффективное средство для лечения тяжелых форм НПСКВ, в том числе у больных с диффузным и очаговым поражением ЦНС, с различными патогенетическими механизмами иммуновоспалительного процесса, а также с тяжелыми периферическими невропатиями, резистентными к стандартной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, с помощью РТМ можно за короткий промежуток времени достичь клинко-иммунологической ремиссии заболевания и предотвратить необратимые органические повреждения, прогрессирование которых коррелирует с неблагоприятным исходом у больных СКВ с тяжелым полиорганным поражением, в том числе с патологией нервной системы.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

Настоящее исследование выполнено в рамках фундамента-льной научной темы N AAA-A19-119021190145-2 по фрагменту «РЕНЕССАНС».

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical guidelines for rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Piga M, Mathieu A. Managing CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:547-67. doi: 10.2217/ijr.11.44
- Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
- Piga M, Casula L, Perra D, et al. Population-based analysis of hospitalizations in a West-European region revealed major changes in hospital utilization for patients with systemic lupus erythematosus over the period 2001-2012. *Lupus.* 2016;25:28-37. doi: 10.1177/0961203315596597
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an inter-national inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):721-9. doi: 10.1002/art.23566
- Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus.* 2014;23:31-8. doi: 10.1177/0961203313512540
- Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):244-52. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.011
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):265-73. doi: 10.1002/art.22305
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
- Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476-81. doi: 10.1093/rheumatology/ker337
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3717-23. doi: 10.1093/ndt/gfp336
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Shessa E, Piga M, et al. Severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab an alternative to standard of care. Open Access Rheumatology: Research and Reviews, 11 September, 2017. P. 167-8. doi: 10.2147/OARRR.S143768
- Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1615-26. doi: 10.1056/NEJMoal610528
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
- Floris A, Piga M, Cauli A, Mathieu A. Predictors of flares in systemic lupus erythematosus: preventive therapeutic intervention based on serial anti-dsDNA antibodies assessment. Analysis of a monocentric cohort and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):656-63. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.019
- Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297(5587):1689-92. doi: 10.1126/science.1073176
- Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1861-72. doi: 10.1002/art.20254
- Martin F, Chan AC. B-cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Ann Rev Immunol.* 2006;24:467-96. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090517
- Vallin H, Perers A, Alm GV, Ronnblom L. Anti-double-stranded DNA antibodies and immunostimulatory plasmid DNA in combination mimic the endogenous IFN-alpha inducer in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1999;163(11):6306-13.
- Piga M, Gabba A, Cauli A, et al. Rituximab treatment for 'rhumus syndrome': clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus.* 2013;22(6):624-8. doi: 10.1177/0961203313482741
- Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004
- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):470-5. doi: 10.1136/ard.2006.057885
- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:338-47. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15
- Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:41-72. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.013
- Stock AD, Wen J, Putterman C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front Immunol.* 2013;4:484. doi: 10.3389/fimmu.2013.00484
- Fanouriakis A, Pamfil C, Rednic S, et al. Is it primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? Performance of existing attribution models using physician judgment as the gold standard. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):910-7. Epub 2016 Jul 26.
- Ho RC, Thiaghu C, Ong H. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016;15:124-38. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med.* 2015;13:43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8. PMID:25858312
- Gladman DD, Urowitz B, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955-9.
- Piga M, Peltz MT, Montaldo C, et al. Twenty-year brain magnetic resonance imaging follow-up study in systemic lupus erythematosus: factors associated with accrual of damage and central nervous system involvement. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):510-6. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.010
- Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, et al. Factors and comorbidities associated with first central nervous system neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicenter retrospective cross sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:157-68. doi: 10.1093/rheumatology/ker310