

Е.Н. Харламова, Ю.Ю. Карпенко

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

E.N. Harlamova, Ju.Ju. Karpenko

State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Voronezh State
Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Evaluation of the Efficiency of Treatment with Rituximab for Systemic Scleroderma (A Case Report)

Резюме

В статье описан клинический случай прогрессирующей формы системной склеродермии у мужчины 39 лет. У пациента наблюдалось острое течение и быстрое прогрессирование заболевания со значительным исходным снижением форсированной жизненной ёмкости легких; с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14 по Rodnan), мужской пол, высокая позитивность по антителам к Scl-70 (антитела к топоизомеразе I). В связи с неэффективностью стандартной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами на ранней стадии болезни был рассмотрен вариант лечения генно-инженерными препаратами (ритуксимабом). В результате проводимой терапии отмечена положительная динамика.

Ключевые слова: системная склеродермия, ритуксимаб, неблагоприятный прогноз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.10.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Для цитирования: Харламова Е.Н., Карпенко Ю.Ю. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 72-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-72-75

Abstract

The article describes a clinical case of a progressive form of systemic scleroderma in a 39-year-old man. The patient has an acute course and rapid progression of the disease with a significant initial decrease in the forced vital capacity of the lungs, with signs of an unfavorable prognosis, such as a diffuse form, a high skin count (> 14), male sex, and high positivity for antibodies to Scl-70. In connection with the ineffectiveness of standard therapy with glucocorticoids and immunosuppressants at an early stage of the disease, the option of treatment with genetically engineered drugs (rituximab) was considered. As a result of the therapy, a positive trend was noted.

Key words: systemic scleroderma, rituximab, poor prognosis

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.10.2020

Accepted for publication on 11.11.2020

*Контакты: Евгения Николаевна Харламова, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

* Contacts: Evgenija N. Harlamova, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

For citation: Harlamova E.N., Karpenko Ju.Ju. Evaluation of the Efficiency of Treatment with Rituximab for Systemic Scleroderma (A Case Report). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 72-75. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-72-75

АНФ — антинуклеарный фактор, ГИБТ — генно-инженерный препарат, ГК — глюкокортикоиды, ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких, РТМ — ритуксимаб, ССД — системная склеродермия

Актуальность

Системная склеродермия (ССД) — хроническое полисиндромное аутоиммунное заболевание, поражающее кожу, суставы и внутренние органы (сердце, лёгкие, почки, пищеварительный тракт), в основе которого лежат нарушения иммунной системы, микроциркуляции, воспалительные изменения, генерализованный фиброз. Поражение лёгких является весьма частым проявлением при ССД. Частота встречаемости лёгочной локализации склеродермического процесса составляет 65-80% [1]. Интерстициальное поражение лёгких (ИПЛ) при системной склеродермии характеризуется воспалением в альвеолах с избыточной пролиферацией фибробластов в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, субплеврально и в базальных отделах. ИПЛ негативно влияет на прогноз и является ведущей причиной смертности при ССД. Лечение больных с ИПЛ, ассоциированным с ССД, в настоящее время недостаточно изучено. Ряд исследований показывают эффективность применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) [2]. Значение В-клеток в патогенезе ССД известно: усиливают фиброз за счёт выработки активирующих фибробласты аутоантител, к тому же, В-клетки непосредственно могут усиливать фиброз путём прямых межклеточных контактов с фибробластами, а также через цитокины (интерлейкин-6) [3]. Согласно данным научных исследований, ритуксимаб (РТМ) может улучшить функцию лёгких и уменьшить выраженность фиброза кожи у пациентов с ССД [4].

Цель данного исследования: описание клинического случая с прогрессирующей формой системной склеродермии, рефрактерной к стандартной терапии глюкокортикоидами и иммуносуппрессантами.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного с системной склеродермией.

Мужчина, 39 лет, страдает диффузной формой системной склеродермии, с быстро прогрессирующим течением, высокой активностью, с поражением кожи (гиперпигментация, склеродактилия), сосудов (синдром Рейно верхних и нижних конечностей, некрозы ушных раковин, дигитальные язвочки), суставов (полиартрит кистей Rстадия III, периартикулярный фиброз с формированием контрактур), лёгких (базальный пневмосклероз), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода, стриктура пищевода 0,8-0,9 см),

мышц (миозит в анамнезе), сердца (миокардит с нарушением ритма, пароксизмы фибрилляции предсердий, безболевого ишемия миокарда, хроническая сердечная недостаточность 1 ст., 1 ФК), почек (протеинурия), иммунными нарушениями (антитела к топоизомеразе I (Scl-70) «+++», антинуклеарные антитела (АНФ) «+»), в сочетании с вторичным остеоартрозом коленных суставов (Rстадия I), стоп (Rстадия II). Язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения.

На момент осмотра 15.09.2020 г. предъявляет жалобы на боли в мелких суставах кистей, плотный отёк пальцев рук, нижней трети предплечий, стоп, нижней трети голеней, ограничение подвижности кистей, онемение пальцев рук, побеление и посинение кистей, образование язвочек на кончиках пальцев кистей и стоп, боли в мышцах, периодически жидкий стул.

Анамнез заболевания: считает себя больным с начала сентября 2016 г., когда появились отёчность голеностопных суставов, затем боли в суставах кистей, локтевых, коленных суставах, мышцах бёдер, побеление и посинение пальцев кистей, общая слабость, утренняя скованность в суставах около часа. При обследовании зафиксированы повышенные острофазовые показатели: С-реактивный белок — 10,73 мг/л (норма до 5 мг/л), иммунологические показатели: АНФ «+», АТ Scl-70 «+++». Наличие антител Scl-70 указывает на диффузную форму болезни, быстро прогрессирующее течение и высокий риск тяжелого ИПЛ.

Находился на лечении в ревматологическом отделении городской больницы, где проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) (метилпреднизолон 1000 мг), сосудистая терапия, иммуносупрессивная терапия (метотрексат 10 мг/нед). После проведенного лечения отмечался кратковременный эффект. С 14 по 31 августа 2017 г. в связи с прогрессированием и отсутствием эффекта от проводимой терапии, находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении областной больницы. Проведена терапия с использованием простаноидов для внутривенного применения (илопрост), ГК (преднизолон 10 мг), антагонистов кальция, пентоксифиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов с небольшой положительной динамикой. Рекомендовано приём преднизолона со снижением дозы с 10 мг/сут до 5 мг/сут, циклофосфамид 50 мг/сут, ингибитор ФДЭ5 (силденафил). В декабре 2017 г. состояние ухудшилось, усилились боли в мышцах, суставах, с необходимостью использования наркотических анальгетиков для обезболивания. Направлен на консультацию в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (г. Москва) с целью определения дальнейшей тактики лечения. Рекомендовано

назначить терапию генно-инженерным препаратом (ГИБТ) ритуксимабом в связи с неэффективностью стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами; ранней стадией (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14 по Rodnan), мужской пол, быстрое прогрессирование со значительным исходным снижением форсированной жизненной емкости легких; высокой позитивностью по антителам к Scl-70.

Рекомендовано совместное применение ритуксимаба с ГК и микофенолатом мофетилем.

Терапия ритуксимабом (500 мг) инициирована в декабре 2017 г. В дальнейшем проводились инфузии РТМ (500 мг) каждые 3 месяца. Плановая инфузия в марте 2020 года была отсрочена в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по новой коронавирусной инфекции; в июне инфузия проводилась, следующая запланирована на конец сентября.

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение требовалась в ноябре 2019 года.

Постоянно принимает метилпреднизилон (8 мг/сут), микофенолата мофетил (2000 мг/сут), антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), антагонисты минералкортикоидных рецепторов, антагонисты кальция (дилтиазем), ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты по необходимости.

Анамнез жизни: наследственность по ревматологическим заболеваниям неотягощена. Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь 12-перстной кишки (в 19-летнем возрасте), перелом костей предплечья и левой пяточной кости, сотрясение головного мозга в детстве. Аллергологический анамнез без особенностей. Туберкулёз, гепатиты В, С, ВИЧ, тиф, паратиф, сахарный диабет, псориаз, онкозаболевания отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Курение и приём алкоголя отрицает. В контакте с инфекционными больными не был. Инвалид 2 группы с 2016 г.

Объективно: Общее состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Пониженного питания (рост 182 см, вес 54 кг, индекс массы тела равен 16 кг/м^2). Кожные покровы с очагами гиперпигментации «по типу соли с перцем». Окраска видимых слизистых оболочек — обычная. Плотный отёк кистей, стоп, нижней трети голеней, нижней трети предплечий. Дигитальная язвочка на 1 пальце (обширная), заживающие — на 4 пальцах правой кисти, на 2 пальце левой кисти, на 1 пальце левой стопы. Мышцы развиты удовлетворительно, тонус нормальный. Лимфатические узлы не увеличены.

Органы дыхания: нормостеническая форма грудной клетки. Частоты дыхания 16 в минуту. Одышки при физической нагрузке нет. При аускультации: в лёгких дыхание везикулярное по всем лёгочным полям, несколько ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет.

Органы кровообращения: область сердца без видимой патологии. Верхушечный толчок в 5 межреберье по левой среднеключичной линии. Относительная тупость сердца: правая — по правому краю грудины, левая — по левой среднеключичной линии, верхняя — 3 ребро. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Ритм сердца неправильный с частотой сердечных сокращений 80 уд/мин. Артериальное давление 130/90 мм рт.ст.

Органы пищеварения: губы — цвет нормальный. Язык суховат, обложенный белым налётом. Видимой перистальтики нет. Тонус брюшных мышц нормальный. Живот мягкий, безболезненный. Печень — пальпируется по краю рёберной дуги. Селезёнка не увеличена.

Мочевыделительная система: припухлости в области почек нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул — со склонностью к разжиженному, мочеиспускание — со слов больного без особенностей.

Суставной статус: объём движений снижен в пальцах рук за счёт отёка и контрактур. Пальпация по паравертебральным точкам в пояснично-крестцовом отделе позвоночника безболезненная. Пальпация в коленных суставах умеренно болезненная.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови от 04.09.2020 г.: гемоглобин 159 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $5,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $302 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов 7 мм/ч. С-реактивный белок отрицательный.

Биохимический анализ крови от 04.09.2020 г.: глюкоза 4,80 ммоль/л, Аланинаминотрансфераза 19 ед/л, Аспартатаминотрансфераза 19 ед/л, креатинин 79,0 мкмоль/л, холестерин общий 4,3 ммоль/л, общий белок 77 г/л, мочевины 5,0 ммоль/л, мочевая кислота 203,0 мкмоль/л.

Общий анализ мочи от 04.09.2020 г.: цвет соломенно-жёлтый, прозрачность слегка мутная, реакция кислая, плотность 1010, белок отрицательный, лейкоциты 1-2 в поле зрения.

Иммунограмма от 28.11.2019 г.: иммуноглобулин G $>24,000 \text{ мг/мл}$ (4,8-16,0 мг), иммуноглобулин M 2,200 мг/мл (0,48-2,0 мг), ревматоидный фактор 10,6 МЕ/мл (менее 15), антицентромерные (АЦА) антитела 0,1 Ед/мл (0-10), антитела к Scl-70 более 200 Ед/мл (0,0-25,0).

Данные инструментального обследования:

Электрокардиограмма от 25.10.2019 г.: ритм синусовый. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка с изменением миокарда заднебоковой стенки. Наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин. Электрическая ось сердца горизонтальная.

Эхокардиография от 27.11.2019 г.: Дилатация левых отделов. Аорта, створки аортального клапана, митрального клапана (МК) уплотнены. Регургитация на МК 1 ст. Сократительная функция левого желудочка снижена (фракция выброса по Тейхольцу 51%).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 20.08.2020 г.: признаки диффузных изменений в лёгких — пульмосклероз, пневмофиброз, эмфизема, кальцинат в верхушках обоих лёгких. Картина хронической обструктивной болезни лёгких.

Функция внешнего дыхания от 28.08.2019 г.: жизненная ёмкость лёгких и бронхиальная проходимость в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 18.12.2018 г.: признаки умеренных диффузных изменений печени.

Ультразвуковое исследование почек от 17.05.2019 г.: патологии не выявлено.

Рентгенография кистей от 21.01.2019 г.: Остеоартроз III ст.

Рентгенография стоп от 21.05.2019 г.: Остеоартроз II ст., полиартрит I ст.

Хронометрия пищевода от 18.12.2018 г.: Пассаж бария по пищеводу замедлен. Недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс. Гипотония пищевода.

Обсуждение

В результате на фоне хорошо переносимой терапии ритуксимабом через три года состояние пациента стабильное, активность заболевания снизилась. В клинической картине — уменьшение болей в суставах, уменьшение плотности кожи, отсутствие одышки при физической нагрузке. По данным лабораторных показателей наблюдаются позитивные результаты: скорость оседания эритроцитов снизилось до 7 мм/ч, С-реактивный белок отрицательный, повышение гемоглобина до 157 г/л. Стабилизировались показатели спирографии: жизненная ёмкость лёгких и бронхиальная проходимость в пределах нормы. Однако сохраняется выраженный синдром Рейно.

Стандартные методы терапии иммуносупрессантами, используемые в настоящее время, недостаточно эффективны в отношении улучшения прогноза при ССД, в связи с чем остается актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к лечению [5]. Поскольку В-клетки в патогенезе ССД имеют немаловажное значение, их следует рассматривать как перспективную терапевтическую мишень. Некоторые клиницисты рассматривают РТМ как альтернативу иммуносупрессантам при лечении ИПЛ, причем эту позицию разделяют 69% канадских экспертов по ССД [6]. В последних российских клинических рекомендациях по ССД также отмечается целесообразность использования РТМ при неэффективности и невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами [7].

Выводы

Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность назначения РТМ, в первую очередь при ранней стадии болезни. Однако необходимо дальнейшее изучение схем применения РТМ в рамках контролируемых исследований.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.Н. Харламова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Ю.Ю. Карпенко (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

E.N. Harlamova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

Ju.Ju. Karpenko (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): role of the author in substantiating and writing the manuscript, in reviewing critical intellectual content, in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Аняньева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018; 12(2): 12–21. doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-12-21.
Ananyeva L.P. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. Modern Rheumatology Journal. 2018; 12(2): 12–21. doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-12-21. [In Russian].
2. Jordan S., Distler J.H., Maurer B., et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 1188–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
3. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. Immunol Lett. 2018; 195: 76–82. doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.002.
4. Аняньева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3): 265–273. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273.
Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V., et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019; 57(3): 265–273. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273. [In Russian].
5. Khanna D., Distler J.H.W., Sandner P. et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. 2016; 1(2): 186–193. doi: 10.5301/jsrd.5000207.
6. Fernandez-Codina A., Walker K.M., Pope J.E. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis Rheum. 2018; 70(11): 1820–1828. doi: 10.1002/art.40560.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (дата обращения: 10.10.2020).
E.L. Nasonov. Russian clinical guidelines. Rheumatology. 2017. [Electronic resource]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (date of the application: 10.10.2020). [In Russian].