

УДК 616-031.3-036.17-86-865.1-039.3-75

### ЛЮПУС-НЕФРИТ: ДОСВІД ЛІКУВАННЯ РИТУКСИМАБОМ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

#### Вступ

Люпус-нефрит (ЛН) вважається одним із найбільш тяжких проявів системного червоного вовчака (СЧВ), що значно ускладнює перебіг захворювання та погіршує його прогноз щодо життя [7]. На сьогодні люпус-нефрит класифікується як прояв СЧВ, тому у формулюванні діагнозу уникають терміну «вторинний». ЛН розвивається у половини пацієнтів уже в дебюті СЧВ. Надалі в більшості випадків ЛН має прогресуючий перебіг і стає основною причиною зменшення тривалості життя пацієнтів. Проте досягнення ремісії ЛН є посиленою метою.

У діагностиці ЛН доцільно дотримуватись такого алгоритму: визначення СЧВ за наявністю позитивного антинуклеарного тесту, антитіл до дволанцюгової ДНК та Sm-антитіл (останній проводиться при шкірних ураженнях), встановлення клінічного варіанта ЛН та його морфологічного типу. Лікування ЛН залежить від клінічних і морфологічних проявів захворювання. Нефротичний синдром із еритроцитурією, IV–VI класи за даними нефробіопсії потребують довготривалого лікування глюкокортикоїдами і цитостатиками [7].

Сучасна терапія ЛН передбачає 2 етапи:

1. Терапія індукції за допомогою пульс-терапії глюкокортикоїдом у поєднанні з цитостатиком (стандартно 3 місяці).

2. Терапія підтримки за допомогою редукованої дози глюкокортикоїду та підтримуючої дози цитостатика (стандартно до 2 років).

#### Обґрунтування

Із глюкокортикоїдів у лікуванні ЛН найчастіше перевага віддається метилпреднізолону, з цитостатиків — мофетилу мікофенолату, значно рідше використовують циклофосфан та азатіоприн [1]. Така терапія забезпечує досягнення понад 50 % ремісії люпус-нефриту [5]. Із сучасних препаратів вибору накопичується досвід застосування глюкокортикоїду дефлазокорту (що має на 30 % менше побічних дій у порівнянні з метилпреднізолоном) та імунобіологічних препаратів, наприклад ритуксимабу [4].

Ритуксимаб, на українському ринку представлений брендом мабтера, має понад 5-річний досвід

застосування при люпус-нефриті. Ритуксимаб являє собою комбіновані мишачо-людські моноклональні антитіла, що проявляють свою активність проти В-клітинного специфічного антигену CD20, який селективно пригнічує В-лімфоцити. Застосування ритуксимабу при люпус-нефриті вивчали в дослідженнях EXPLORE і LUNAR [2]. Застосування ритуксимабу позиціонується при резистентних до лікування варіантах ЛН у дозі 2 г протягом 2 тижнів один раз на півроку за схемою лікування ревматоїдного артриту [6].

Ураховуючі накопичення світового досвіду використання ритуксимабу при тяжких або прогресуючих формах люпус-нефриту [3], нами проведено пілотне дослідження індивідуального застосування препарату при прогресуючому перебігу ЛН.

#### Клінічний випадок

Пацієнтка Д., 1991 року народження, під час динамічного спостереження за перебігом люпус-нефриту звернулась із скаргами на появу набряків на ногах, приріст маси тіла, підвищення артеріального тиску (АТ) до 150/90 мм рт.ст., наявність протеїнурії понад 1 г/добу. Скарги виникли протягом останнього тижня в листопаді 2010 року після переохолодження на фоні підтримуючої терапії ЛН метипредом 12 мг через добу, мофетилу мікофенолатом 1,5 г/добу, еналаприлом 10 мг/добу, верошпіроном 25 мг/добу, тиклопедином 125 мг/добу, що хвора отримувала після останнього загострення ЛН 3 роки тому.

Із анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє на СЧВ із 11-річного віку. Дебют вовчака (антитіла до ДНК +, антинуклеарні антитіла — ANA +) мав шкіряні, суглобні прояви та мінімальний сечовий синдром, що виявлявся протеїнурією 0,165 г/л, еритро- та лейкоцитурією. Тривала терапія преднізолоном у поєднанні з циклофосфаном підтримувала клінічну ремісію, але сечовий синдром (протеїнурія до 0,5 г/добу, помірно виражена еритроцитурія) зберігався до пубертатного віку. В 16 років у пацієнтки після відміни підтримуючої дози метилпреднізолону розвилось загострення вовчакового люпус-нефриту (антитіла до ДНК — понад 200 Од/мл, ANA +) із розвитком нефротичного

синдрому (рівень загального білка — 42 г/л), еритроцитурії, тубулоінтерстиціального компоненту і гіпертензії. Із ускладнюючих проявів ЛН на той час слід відзначити виражений набряковий синдром, резистентний до діуретичної терапії, зниження азотовидільної функції нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ІРА) до 42 мл/хв (хронічна хвороба нирок 3б), анемію (69 г/л, еритроцити — 2,1 Т/л) та наявність ексудативного плевриту. Незважаючи на інтенсивну пульс-терапію метипредом (0,75 № 12) та циклофосфамідом (1,0 № 2) з переходом на мофетилу мікофенолат у терапії індукції, протягом 4 місяців утримувалось порушення функції нирок (ШКФ — 42–54 мл/хв), персистуючий набряковий синдром, помірна гіпертензія на 4-компонентній антигіпертензивній терапії (АТ 142–154/85–98 мм рт.ст.), гіпопротеїнемія (32–42 г/л), протеїнурія (6,5–8,0 г/л). Лише під час переходу на етап лікування «терапія підтримки» із застосуванням щомісячних пульсів метипредом, щоденного прийому мофетилу мікофенолату 2 г/добу, рекормону 6 тис/тиждень, еналаприлу 10 мг/добу, ірбесартану 300 мг/добу, леркамену 10 мг/добу, верошпірону 25 мг/добу, тиклопедину 250 мг/добу, аторвастатину 10 мг/добу протягом 8 місяців вдалося підвищити ШКФ до 82 мл/хв, знизити протеїнурію до 0,6 г/л, підвищити рівень загального білка крові до 48 г/л. За рік лікування у пацієнтки відмічалася рецидивуюча герпетична інфекція, проте рівень антитіл до двохланцюгової ДНК зменшився із понад 200 (норма до 25 Од/мл) до 52 Од/мл, титр АНА — із 2,6 (норма до 1) до 1,1. Наприкінці другого року підтримуючої терапії у зазначеному обсязі у пацієнтки нормалізувалася клубочкова функція нирок, ліквідувалася анемія, протеїнурія не перевищувала 0,3 г/добу, нормалізувався артеріальний тиск. Хвора продовжувала отримувати зазначені препарати у зменшеній дозі ще протягом півроку (загальна тривалість терапії близько трьох років), коли після переохолодження з'явилися зазначені вище скарги.

При обстеженні документовано загострення ЛН: помірні набряки, рівень загального білка крові — 44 г/л, ШКФ — 56 мл/хв, добова протеїнурія — 3,8 г/л, гемоглобін — 98 г/л, еритроцитурія — до півполя зору, гіпертензія — до 154/95 мм рт.ст., маса тіла — 56 кг. Ураховуючи розвиток загострення на тлі імуносупресивної терапії (12 мг метипреду через добу, 1,5 г мофетилу мікофенолату), тривалість та особливості перебігу ЛН, пацієнтці була проведена нефробиопсія в ДонНМУ: вовчаківий гломерулонефрит (IV (дифузний) морфологічний клас за ВООЗ) із помірним тубулоінтерстиціальним компонентом, депозитами всіх класів імуноглобулінів, С1q, меншою мірою С3 фракцій комплекменту в ендотелії капілярів клубочків, мезангіумі, подоцитах, стромі між каналцями, у зонах клітинних інфільтратів.

Хворій було призначено 5 пульсів метипредом у дозі 0,75 г через добу на фоні збільшення дози мофетилу мікофенолату до 2 г/добу із дегідратаційною та симптоматичною терапією, але протеїнурія зросла до 9 г/добу, гіпопротеїнемія досягла 32 г/л, ШКФ — до 45 мл/хв. Одночасно з'явилися скарги на головний біль, нудоту, втрату свідомості під час пульс-терапії метипредом. Хвору переведено на пероральний прийом дефлазокорту 60 мг/добу, мофетилу мікофенолат замінено на делагіл 250 мг/добу, терапію еналаприлом 20 мг/добу, ірбесартаном 300 мг/добу, тиклопедином 125 мг/добу, верошпіроном 25 мг/добу, моксонідином 0,4 мг/добу, леркаменом 10 мг/добу, трифасом 40 мг/добу, ксипогамою 20 мг/добу, мірцетрою 100 мкг/місяць, форкалом 25 мкг/добу продовжено. За інформованою згодою пацієнтки було проведено 4 інфузії мабтери (03.12.10; 10.12.10; 17.12.10; 23.12.10) сумарною дозою 2 г.

Протягом місяця від закінчення інфузій у пацієнтки нормалізувалася азотовидільна функція нирок, через 2 місяці протеїнурія знизилася до 0,3 г/добу, нормалізувався АТ. Через 4 місяця ліквідувалася анемія і нормалізувався рівень загального білка крові, досягнуто клініко-лабораторної ремісії. Через 6 місяців антитіла до двохланцюгової ДНК становили 17, АНА — 0,8; через 13 місяців — 18 і 0,9 відповідно. До цього часу протеїнурія становить 0,12 г/добу, ШКФ — 94 мл/хв, рівень загального білка крові — 62 г/л, АТ — 110–115/72–78 мм рт.ст., гемоглобін крові — 114 г/л. Пацієнтка отримує 24 мг дефлазокорту через добу зі зниженням щотижня упродовж 12 тижнів на 3 мг, делагіл 250 мг/добу, еналаприл 10 мг/добу, альдактон 25 мг/добу, алопуринол 150 мг/добу, форкал 25 мкг/добу (10 діб на місяць). Протягом наступних 1,5 року антитіла до ДНК знаходились у межах 22–14 Од/мл (13,6 Од/мл від 11.10.2012), АНА — 0,8–1,2 (1,0 від 11.10.2012). Останні аналізи (жовтень 2012 р.) такі: креатинін сироватки крові — 75 мкмоль/л (ШКФ GFR-EPI — 97 мл/хв), мікропротеїнурія — 35 мг/сут, рівень паратгормону — 29 пг/мл. Контроль амбулаторних аналізів (добова мікропротеїнурія, біохімічний та загальний аналіз крові, антитіла до ДНК, АНА) проводився в лабораторії «Дила».

## Обговорення

В українській літературі ми не знайшли опису практичного досвіду застосування ритуксимабу при IV класі ЛН. У нашій практиці на сьогодні за життєвими показаннями введено препарат підлітку із підгостро-злюкисним перебігом люпус-нефриту. Безпосередні результати лікування були менш вражаючими, проте на 4–5-му місяці вдалося досягти вірогідного зниження активності ЛН.

У наведеному клінічному випадку однократне застосування ритуксимабу дозволило досягнути практично повної клініко-лабораторної ремісії не-

фротичного синдрому з еритроцитурією люпус-нефриту IV морфологічного класу, резистентного до терапії метилпреднізолоном і мофетилу мікофенолатом. При цьому тривалість досягнутої ремісії перевищує очікувану, що значно підвищує привабливість проведеного лікування. Серед керованих побічних дій ритуксимабу слід відзначити лімфопенію протягом 9 місяців, що спричинило рецидивуючий перебіг герпетичної інфекції 1-го типу, з приводу якої пацієнтка отримувала валцикловір.

Таким чином, наведене клінічне спостереження демонструє ефективність ритуксимабу в індукції ремісії активного люпус-нефриту, резистентного до традиційної імуносупресивної терапії.

Інший клінічний випадок у хлопчика 13 років із агресивним перебігом люпус-нефриту, що спостерігається нами разом із лікарями НДСЛ «ОХМАТДИТ», на жаль, не продемонстрував позитивного результату після двократного (через 6 місяців) введення повної дози ритуксимабу. З урахуванням високої ціни препарату, відсутності в інструкції показання щодо лікування СЧВ та неоднозначних результатів ефективності ритуксимабу, на нашу думку, препарат потребує подальшого вивчення до його рекомендації у клінічну практику.

## Список літератури

1. Bomback A.S., Appel G.B. Updates on the Treatment of Lupus Nephritis // *JASN*. — 2010. — Vol. 21, № 12. — P. 2028-2035.
2. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis: The LUPus Nephritis Assessment With Rituximab (LUNAR) Study / Rovin et al. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2012.
3. Ezeonyeji A.N., Isenberg D.A. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51, Issue 3. — P. 476-481.
4. Jónsdóttir T., Sundelin B., Henriksson E.W., Vollenhoven R.F., Gunnarsson I. Rituximab-treated membranous lupus nephritis: clinical outcome and effects on electron dense deposits // *Ann. Rheum. Dis* doi:10.1136/ard.2010.129288
5. Kamanamool N., McEvoy M., Attia J., Ingsathit A., Ngamjan-yaporn P., Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis // *Medicine*. — 2010. — Vol. 89. — № 4. — P. 227-235, doi:10.1097/MD.0b013e3181e93d00
6. <http://medi.ru/doc/22202.htm>
7. <http://www.slideshare.net/edwinchowyw/lupus-nephritis>

Підготували:

Іванов Д.Д., Мордовец Е.М.,  
Тихоненко Н.О., Томин К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика  
Міська дитяча клінічна лікарня № 1, м. Київ  
Олександрівська клінічна лікарня

Отримано 20.11.112 □

## КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА



**Александр Иванович Дядык, заведующий кафедрой внутренних болезней, общей практики — семейной медицины факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, доктор медицинских наук, профессор**

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) развивается приблизительно у 50 % больных системной красной волчанкой (СКВ) и является одним из тяжелых висцеритов, часто определяющих особенности течения заболевания и его прогноз (прежде всего, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и повышение риска тяжелых кардиоваскулярных осложнений).

В последние три-четыре десятилетия наблюдается существенное увеличение выживаемости

больных СКВ (в том числе с ВГН). Однако лечение ВГН остается нередко трудноразрешимой задачей. При своевременных лечебных подходах (глюкокортикоиды в комбинации с различными препаратами цитотоксического действия) длительная (не менее 2 лет) полная клиническая ремиссия, по данным разных авторов, достигается только в 30–40 % случаев. В связи с этим ведутся поиски новых лечебных подходов в лечении ВГН, к которым относится применение биологически

активных агентов, в частности ритуксимаба (мабтера). В ряде неконтролируемых исследований, включающих ограниченное количество больных ВГН, показана способность мабтеры (ритуксимаба) вызывать полную и частичную ремиссию у пациентов с III–IV морфологическими классами ВГН, резистентных к комбинации глюкокортикоидов с различными цитостатиками. Кроме того, изучен дополнительный эффект ритуксимаба у больных ВГН при его применении в комбинации с циклофосфамидом или микофенолат мофетиллом.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания и более детального обсуждения результаты крупномасштабного рандомизированного исследования LUNAR, посвященного оценке эффективности ритуксимаба у больных пролиферативным ВГН (III–IV морфологические классы) (Effects of Rituximab on Anti-dsDNA and C3 Levels and Relationship To Response Results from LUNAR Trial). В данное исследование вошло 144 пациента с ВГН III и IV морфологических классов; все пациенты получали микофенолат мофетил (2,4–2,7 г/сут). После рандомизации 72 больным был назначен ритуксимаб в 1, 15, 168 и 182-й дни. Другие 72 пациента получали плацебо. В группе ритуксимаба имело место существенное

снижение уровней анти-dsДНК и повышение значений 3-й фракции комплемента по сравнению с группой плацебо. Однако эти изменения не ассоциировались с заметным улучшением клинических и лабораторных показателей.

В представленном выше клиническом наблюдении продемонстрировано существенное улучшение клинико-лабораторных показателей (прежде всего, почечной функции) у больной СКВ с ВГН IV морфологического класса, ранее получавшей интенсивную иммуносупрессивную терапию, включавшую глюкокортикоиды (в том числе в виде пульсов), микофенолата мофетил, циклофосфамид.

Обсуждаемый клинический случай подтверждает необходимость перехода на альтернативный лечебный режим больных с III и IV морфологическими классами ВГН, резистентных к терапии глюкокортикоидами и различными цитостатиками. Такой подход соответствует Рекомендациям 2012 г. Европейской лиги против ревматизма, Европейской почечной ассоциации, посвященным тактике ведения больных с ВГН (Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the management of adult and pediatric Lupus Nephritis). □