

## Использование ритуксимаба при лечении иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Описание серии случаев

Колганов А.В.<sup>1</sup>, Пивник А.В.<sup>2</sup>, Рыбина С.И.<sup>1</sup>  
1. Медицинский Центр Банка России  
2. Медицинский Центр «Генотехнологии»

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется низким количеством тромбоцитов. Стандартная терапия включает использование стероидов, анти- Rh0 (D) иммуноглобулинов и внутривенных иммуноглобулинов. Частота положительных ответов на лечение достаточно высока, но зачастую болезнь многократно рецидивирует. То, что селезенка играет важную роль в удалении поврежденных тромбоцитов, известно уже давно, и на сегодняшний день спленэктомия по-прежнему во многих странах считается золотым стандартом лечения хронических ИТП с количеством тромбоцитов менее  $30 \times 10^9$  /л, особенно при наличии геморрагических осложнений. Примерно две трети пациентов с хронической ИТП, которым проводится спленэктомия, достигают устойчивого ответа. Согласно рекомендациям Американского общества гематологов (ASH) и Британского Комитета по стандартам в гематологии (BCSH) спленэктомии следует считать основной второй линией терапии для пациентов, которые не достигают длительного ответа на терапию первой линии. Тем не менее, все большее число больных отказываются проходить спленэктомии и врачи не решаются рекомендовать ее. Кроме того, риск инфекции в постспленэктомическом периоде представляет серьезную опасность, в целом же риск послеоперационных осложнений оценивается в 11-30%. Также некоторые авторы сообщают, что, несмотря на первоначальные хорошие ответы на спленэктомии, риск поздних рецидивов сохраняется в течение длительного периода наблюдения. Все эти факторы заставляют искать альтернативные методы лечения во второй линии.

Ритуксимаб является химерным моноклональным антителом, направленным против CD20 антигена на поверхности В-лимфоцитов. Первоначальное использование препарата при лечении лимфом в настоящее время расширилось (аутоиммунная гемолитическая анемия, системные заболевания и т.д.). В течение последних 5 лет появились не только описания отдельных случаев, но и несколько неконтролируемых исследований, посвященных использованию ритуксимаба у больных с ИТП. Arnold и соавт. провели систематический обзор опубликованных отчетов о применении ритуксимаба у взрослых пациентов с хронической ИТП. Полный ответ, как правило, наблюдается в период от 3 до 8 недель после первой инфузии у 46 % пациентов. Медиана продолжительности ответа составляет 10,5 месяцев (6,3-17,8 месяца). Более позднее проспективное мультицентровое исследование, опубликованное Bertrand Godeau с соавторами, подтвердило эффективность и безопасность ритуксимаба. Несмотря на отсутствие научно-обоснованных данных, ритуксимаб в настоящее время широко используется для лечения хронической рефрактерной ИТП в Европе и Северной Америке, и все чаще предлагается как альтернатива спленэктомии. Так, клинические рекомендации BCSH предполагают, что ритуксимаб может быть полезен для пациентов, которые не реагируют на первую или вторую линию терапии, при наличии противопоказаний к спленэктомии.

Мы хотим продемонстрировать три случая использования ритуксимаба в условиях неспециализированного стационара у пациентов с хронической рецидивирующей ИТП.

Все пациенты были обследованы как при первичном поступлении, так и при рецидиве заболевания с целью верификации диагноза, основываясь на международных клинических рекомендациях согласно критериям доказательной медицинской практики:

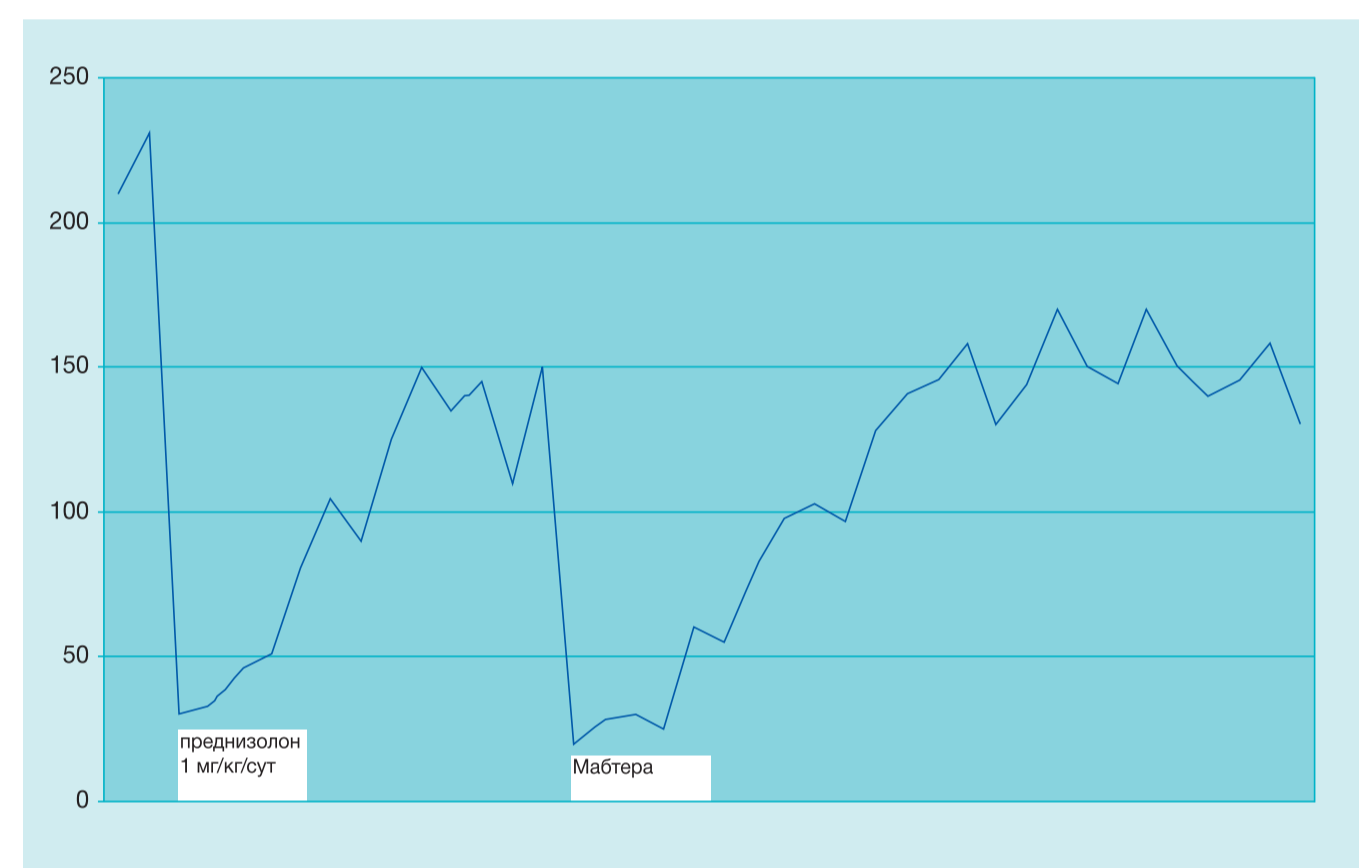
Рекомендации по диагностике ИТП	
Основные исследования	Потенциально полезные исследования
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анамнез болезни</li> <li>• Семейный анамнез</li> <li>• Физикальный осмотр</li> <li>• Общий анализ крови (IA)</li> <li>• Количественное тестирование уровня иммуноглобулина (IIB)</li> <li>• Исследование костного мозга (II C)</li> <li>• Группа крови</li> <li>• Прямой антиглобулиновый тест</li> <li>• Тестирование на <i>Helicobacter pylori</i> (IVB)</li> <li>• Тестирование на ВИЧ и HCV (IB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антитела к гликопротеину (IV)</li> <li>• Антифосфолипидные антитела</li> <li>• Антирицеидные антитела и тестирование функции щитовидной железы (IIIB)</li> <li>• Антиядерные антитела (IIB)</li> <li>• Тестирование на парвовирус, цитомегаловирус (IIB)</li> </ul>
2011 Clinical Practice Guideline on the valuation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP)	

<sup>1</sup>В скобках указаны уровни доказательности

### Клинический случай 1

32-летняя женщина, у которой ИТП была выявлена после развития обильного маточного кровотечения. В анамнезе отсутствовал прием каких-либо лекарственных препаратов. При обследовании не было выявлено лимфаденопатии, спленомегалии. Так же отрицательными были тесты на ВИЧ, *Helicobacter Pylori*, ЦМВ. Исследование костного мозга продемонстрировало увеличение количества мегакариоцитов и нормальный кариотип. Инициальная терапия проводилась в стандартном режиме – 1 мг/кг/сутки преднизолона. Первоначально отмечался хороший ответ – уровень тромбоцитов вырос с  $30 \times 10^9$ /л до  $155 \times 10^9$ /л. Однако после отмены стероидов количество тромбоцитов снизилось до  $20-30 \times 10^9$ /л, рецидивировали маточные кровотечения. Было решено провести терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. В общей сложности было проведено 4 инфузии с соблюдением 7-дневного интервала между введениями. Интервал между 3 и 4 инфузиями был удлинен до 14 дней из-за развития герпетической инфекции. Уровень тромбоцитов нормализовался (рис.1). В течение 42 месяцев после завершения терапии состояние остается стабильным, в лечении не нуждается.

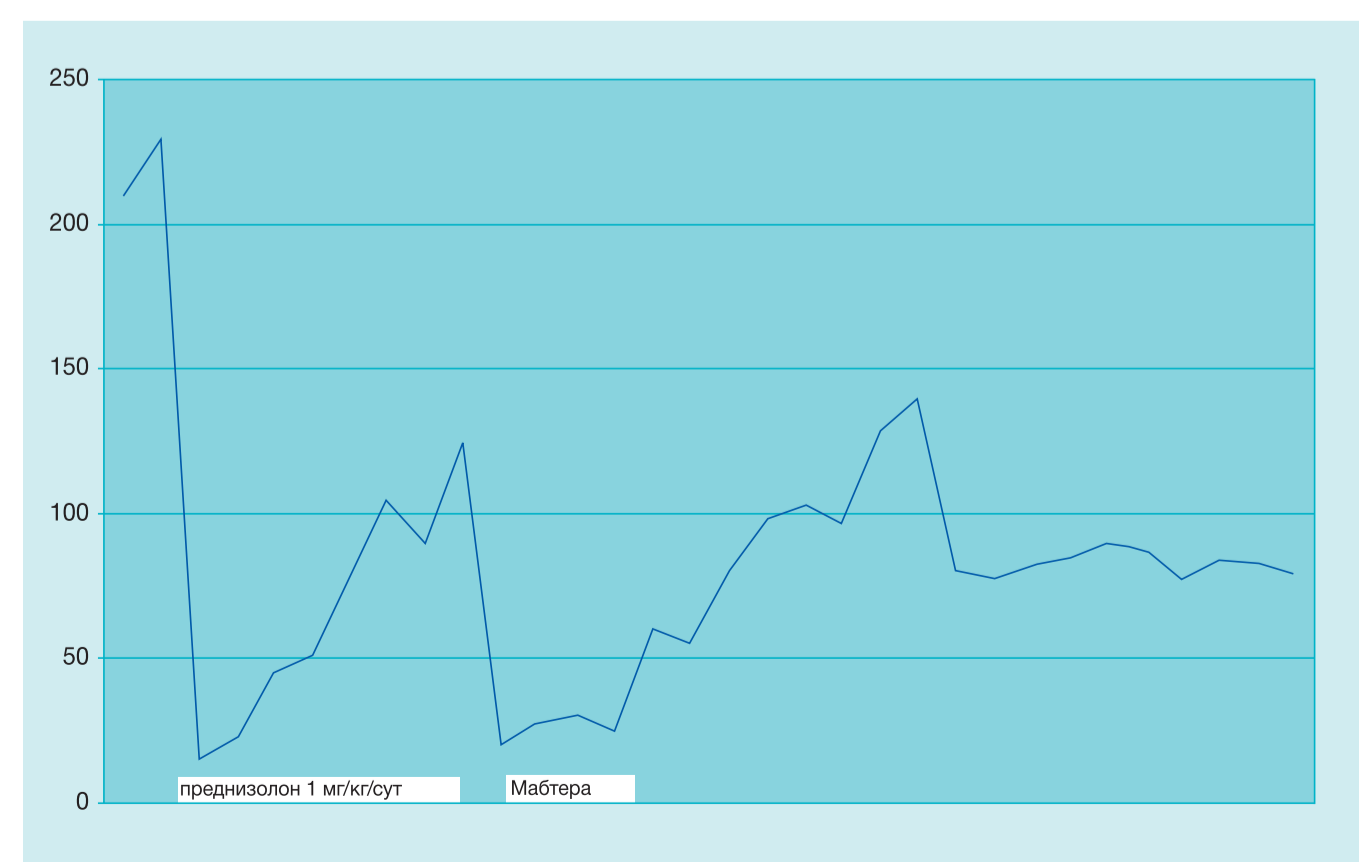
Рисунок 1  
Динамика уровня тромбоцитов больной Р. 32 лет



### Клинический случай 2

55-летний мужчина, имевший 9-летний анамнез не верифицированной тромбоцитопении ( $30-60 \times 10^9$ /л), без геморрагического синдрома, обратился к гематологу в связи с появлением гематом на коже. При обращении уровень тромбоцитов составлял  $11 \times 10^9$ /л. Также при обследовании не было выявлено каких-либо данных за лимфопролиферативное заболевание; тесты на ВИЧ, *Helicobacter Pylori*, ЦМВ были отрицательными. Исследование костного мозга продемонстрировало увеличение количества мегакариоцитов и нормальный кариотип. Количество антител к тромбоцитам было увеличено до 450%. Инициальная терапия преднизолоном в стандартной дозе дала кратковременный эффект. После начала снижения дозы преднизолона тромбоцитопения рецидивировала до  $20-30 \times 10^9$ /л, без развития геморрагического синдрома. Последующее назначение стероидов не привело к значимому ответу. Была проведена терапия ритуксимабом 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, всего 4 инфузии. После первых двух введений уровень тромбоцитов вырос до  $130 \times 10^9$ /л и оставался в диапазоне  $110-130 \times 10^9$ /л в течение 2 месяцев. Далее тромбоциты снизились до  $80-90 \times 10^9$ /л и остаются на этом уровне на протяжении 76 месяцев (см. рис.2).

Рисунок 2  
Динамика уровня тромбоцитов больного П. 55 лет

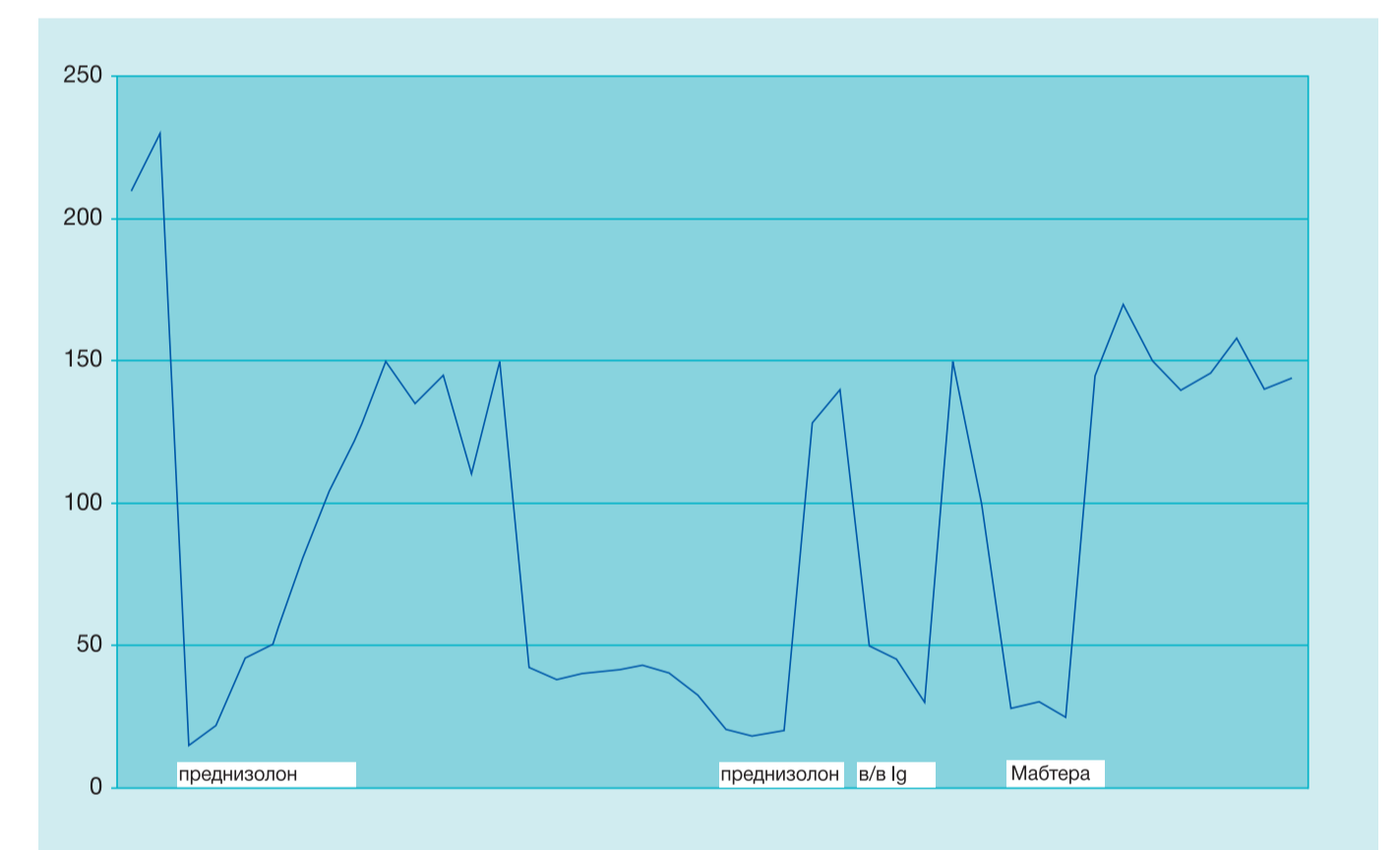


### Клинический случай 3

Пациентка 40 лет, у которой ИТП была выявлена после развития носового кровотечения. В течение 6 месяцев пациентка принимала блокаторы H2-рецепторов. В дебюте заболевания уровень тромбоцитов составлял  $28 \times 10^9$ /л. При обследовании не было выявлено лимфоаденопатии, спленомегалии, ВИЧ, ЦМВ. Исследование костного мозга продемонстрировало увеличение количества мегакариоцитов; цитогенетическое исследование не проводилось. Тесты на *Helicobacter Pylori* были положительными. Однако проведение 14-дневной иррадиационной терапии не привело к повышению уровня тромбоцитов, при том, что уреазный тест на *Helicobacter Pylori* стал отрицательным. Инициальная терапия проводилась в стандартном режиме – 1 мг/кг/сутки преднизолона. Ответ на лечение был получен после 3 недель курса и держался 9 месяцев. В дальнейшем уровень тромбоцитов снизился до  $40 \times 10^9$ /л. Учитывая отсутствие геморрагического синдрома, в течение следующих 5 месяцев пациентка лечения не получала. К вопросу о лечении мы были вынуждены вернуться после развития маточного кровотечения и углубления тромбоцитопении до  $20 \times 10^9$ /л. Вновь начатая терапия преднизолоном 1 мг/кг/сутки была эффективна, но после снижения дозы до 5 мг/сутки уровень тромбоцитов упал до  $30 \times 10^9$ /л. Была начата терапия внутривенным иммуноглобулином, позволившая достичь очень короткого ответа (2 недели). В дальнейшем пациентке была проведена терапия ритуксимабом 375 мг/м<sup>2</sup>. В общей сложности было проведено 4 инфузии препарата с соблюдением 7-дневного интервала между введениями. Уровень тромбоцитов нормализовался через 21 день. В дальнейшем в течение 28 месяцев лечения не требовалось.

Следует отметить, что никому из трех пациентов в дальнейшем поддерживающая терапия не проводилась.

Рисунок 3  
Динамика уровня тромбоцитов пациентки Х. 40 лет



Наш опыт использования ритуксимаба в качестве терапии второй линии продемонстрировал обнадеживающие результаты. Общий ответ был достигнут у всех трех пациентов; полный ответ, отвечающий стандартам ASH, зафиксирован у двух пациентов с диапазоном 28-42 месяца. Следует отметить, что какой-либо токсичности 2-4 степени не отмечалось.

### Заключение:

В заключение стоит отметить, что ритуксимаб является долгосрочной, безопасной и эффективной альтернативой лечению у больных с хронической и рецидивирующей ИТП.