Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В.[1], Насонов Е.Л.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
[1]115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Ритуксимаб (РТМ), моноклональные антитела к поверхностным CD20+ рецепторам В-клеток, приобретает все большее значение для индукционного и поддерживающего лечения системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Актуальной проблемой является оптимизация эффективности терапии РТМ со снижением риска нежелательных реакций (НР).

***Целью** данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии при АНЦА-СВ на основании 10-летнего опыта наблюдения пациентов в одном центре.*

***Пациенты и методы.** Представлен собственный 10-летний опыт применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии у 103 пациентов с АНЦА-СВ, в том числе гранулематозом с полиангиитомом (ГПА; n=58), микроскопическим полиангиитом (МПА; n=35), АНЦА-позитивным эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА; n=4) и АНЦА-негативным ЭГПА (n=6). Длительность наблюдения после начала лечения РТМ превышала 1 год (за исключением случаев летального исхода) и в среднем в разных группах АНЦА-СВ варьировала от 25 до 58 мес. Мониторинг пациентов осуществлялся каждые 3 мес. Интервалы между повторными курсами определялись в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. Средняя суммарная доза РТМ превышала 3 г, 75% пациентов получали повторные курсы РТМ, которые проводили с интервалом в 4–12 мес, как правило, в суммарной дозе 0,5–1,0 г.*

***Результаты и обсуждение.** При АНЦА-СВ повторные курсы РТМ были высокоэффективны, частота клинического ответа составила 97%, при этом полный клинический ответ достигнут у 90–93% пациентов с различными формами АНЦА-СВ. Несмотря на то что изучаемая популяция характеризовалась высокой долей пациентов с тяжелым, рефрактерным течением заболевания, летальность больных АНЦА-СВ за весь период наблюдения составила 10%.*

Анти-В-клеточная терапия РТМ имеет большое значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу глюкокортикоидов. Поскольку при АНЦА-СВ применение повторных курсов РТМ, в том числе в редуцированной дозе 0,5 г, способствует повышению эффективности лечения и снижению риска рецидива, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ под контролем параметров клинико-иммунологической активности, уровня циркулирующих CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых потенциально может способствовать повышению риска инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных АНЦА-СВ, получающих РТМ. При всех нозологических формах АНЦА-СВ наиболее высок риск развития поздней отсроченной нейтропении (3–10%). У больных ГПА и МПА существенную долю серьезных НР составляют инфекции (10–11%). Ведение больных ЭГПА требует настороженности в отношении риска инфузионных реакций, прежде всего бронхоспазма.

***Заключение.** Требуется дальнейшее изучение стратегии анти-В-клеточной терапии, включая вопросы эффективности и безопасности РТМ при АНЦА-СВ, уточнение показаний и оптимальных схем лечения РТМ.*

***Ключевые слова:** АНЦА-ассоциированные системные васкулиты; ритуксимаб; В-клетки.*

Контакты:** Татьяна Валентиновна Бекетова; **tvbek22@rambler.ru

***Для ссылки:** Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Современная ревматология. 2020;14(1):12–19. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19*

Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis

Beketova T.V.[1], Nasonov E.L.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Rituximab (RTM), a monoclonal antibody against CD20+ receptors on the membrane of B-cells, is becoming increasingly important for the induction and maintenance treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (ANCA-SV). The challenge facing us is to optimize its efficacy, while limiting adverse events (AEs).

Objective: *to evaluate the efficacy and safety of RTM used for the induction and maintenance of remission in ANCA-SV on the basis of 10-year single-center experience.*

Patients and methods. *The paper presents the authors' own 10-year experience with RTM used for the induction and maintenance of remission in 103 patients with ANCA-SV, including granulomatosis with polyangiitis (GPA) (n=58), microscopic polyangiitis (MPA) (n=35), ANCA-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (n=4), and ANCA-negative EGPA (n=6). The duration of a follow-up after initiation of RTM treatment was more than a year (with the exception of death cases) and averaged 25 to 58 months in different ANCA-SV groups. The patients were monitored every 3 months. The intervals between repeated cycles were dependent on the time course of changes in clinical and laboratory parameters. The mean cumulative RTM dose exceeded 3 g; 75% of patients received repeated cycles of RMT usually at a cumulative dose of 0.5–1.0 g at a 4–12-month interval.*

Results and discussion. *Repeated RTM cycles for ANCA-SV were highly effective; the clinical response rate was 97%, while 90–93% of patients with different types of ANCA-SV achieved complete clinical response. Despite the fact that the examined population included a high proportion of patients with a severe or refractory course of the disease; ANCA-SV patients showed 10% mortality rates during the entire follow-up period. Anti-B-cell therapy with RTM is of great importance in obtaining long-term optimal results, making it possible to improve ANCA-SV control and to minimize the cumulative dose of glucocorticoids. Since in ANCA-SV, the use of repeated cycles of RTM, including that at a reduced dose of 0.5 g, contributes to the higher efficiency of treatment and to the lower risk of relapse, it is advisable to perform long-term (⩾2 years) RTM therapy, by controlling the parameters of clinical and immunological activities and the levels of circulating CD20+ B cells and serum immunoglobulins, deficiency of which can potentially increase the risk of infectious AEs. When planning RTM therapy, it is necessary to consider the specific features of the safety profile for individual nosological entities and to make a careful appropriate monitoring of ANCA-SV patients receiving RTM. The risk of late-onset neutropenia was highest in patients with all types of ANCA-SV (3–10%). Infections in patients with GPA and MPA constitute a substantial proportion (10–11%) in serious AEs. Management of EGPA patients requires alertness to the risk of infusion-related reactions, primarily bronchospasm.*

Conclusion. *There is a need for further investigation of an anti-B-cell therapy strategy, including the efficacy and safety of RTM in ANCA-SV and for clarification of indications and optimal RTM treatment regimens.*

Keywords: *ANCA-associated systemic vasculitis; rituximab; B cells.*

Contact: *Tatiana Valentinovna Beketova;* ***tvbek22@rambler.ru***

For reference: *Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):12–19 (In Russ.).*

DOI*: 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19*

В настоящее время применение препаратов, влияющих на В-лимфоциты и их функцию, рассматривается как эффективная стратегия фармакотерапии системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1–3]. Одним из наиболее изученных препаратов, вызывающих деплецию В-клеток в крови и органах-мишенях, является ритуксимаб (РТМ) – моноклональные антитела к поверхностным CD20+ рецепторам В-лимфоцитов. Необходимость внедрения инновационных методов терапии при АНЦА-СВ обусловлена существующими ограничениями возможностей стандартной схемы терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, включая недостаточную эффективность, высокую частоту нежелательных реакций (НР) и высокий риск рецидивов. На основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) при двух нозологических формах АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА) [4, 5], РТМ был зарегистрирован по изученным показаниям. Кроме того, РТМ успешно используется по целому ряду незарегистрированных показаний, включая еще одну форму АНЦА-СВ, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), и другие иммуновоспалительные ревматические заболевания (системную красную волчанку, системную склеродермию, болезнь Шёгрена, криоглобулинемический васкулит, IgG4-связанное заболевание, идиопатические воспалительные миопатии) [1, 2, 6, 7].

РТМ включен в рекомендации Европейской антиревматической лиги и Европейской ассоциации нефрологов и трансплантологов (EULAR/ERA-EDTA) [8] как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА (уровень доказательности 1В / сила рекомендации А), поскольку доказано, что РТМ не уступает циклофосфану (ЦФ) для индукции ремиссии ГПА и МПА [4, 5, 9], может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [10] и обладает потенциалом превосходства в отношении отдаленных результатов. Показания для применения РТМ у больных ГПА и МПА включают: индукцию ремиссии в дебюте заболевания, когда применение ЦФ нежелательно (присутствие таких противопоказаний, как опухоль мочевого пузыря в анамнезе, наличие НР, связанных с применением ЦФ, высокий риск инфекционных осложнений, носительство вируса гепатита С, у женщин репродуктивного возраста); индукцию ремиссии при неэффективности ЦФ (после 3–6 мес терапии) или в случае рецидива на фоне лечения ЦФ; поддержание ремиссии у пациентов с неэффективностью или плохой переносимостью азатиоприна (АЗА), метотрексата, микофенолата мофетила (ММФ).

Накопленная доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА [11–13] позволила экспертам EULAR/ERA-EDTA рекомендовать применение РТМ для индукции ремиссии впервые диагностированного ЭГПА тяжелого течения (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С) и в случаях серьезных рецидивов ЭГПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D) [8]. Поскольку РКИ при ЭГПА, наиболее редкой нозологической форме АНЦА-СВ, не проводили, уровень доказательности и сте-

пень рекомендаций применения РТМ при ЭГПА ниже, чем для ГПА и МПА. Кроме того, при ЭГПА присутствуют два иммунологических варианта: АНЦА-ассоциированный и АНЦА-негативный – и при последнем аргументы в пользу применения анти-В-клеточной терапии не столь очевидны, как при СВ, патогенетически обусловленном гиперпродукцией АНЦА. С присутствием АНЦА связывают повышение частоты достижения ремиссии ЭГПА [14].

За последние годы в России накоплен значительный опыт применения РТМ как у пациентов с ГПА и МПА, при которых РТМ с 2013 г. в нашей стране применяется по зарегистрированным показаниям, так и при ЭГПА.

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии как при ГПА и МПА, так и при ЭГПА на основании 10-летнего опыта наблюдения пациентов в одном центре.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты применения РТМ в качестве индукционного и поддерживающего лечения у 103 больных АНЦА-СВ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2009 по 2018 г., включая 58 случаев ГПА, 35 – МПА и 10 – ЭГПА (из них 4 АНЦА-позитивных и 6 АНЦА-негативных). Медиана длительности заболевания составила 14 (1–288) мес, возраста больных – 45 (16–77) лет; доля женщин составила 51%. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагнозы заболеваний устанавливались в соответствии с общепринятыми подходами и с применением алгоритма диагностики отдельных нозологических форм АНЦА-СВ [15]. Этапы алгоритма включали классификационные критерии ЭГПА [16] и так называемые суррогатные эквиваленты гранулематозного воспаления (СурГ) и васкулита (СурВ) [17]. МПА диагностировали при отсутствии критериев ГПА, наличии СурВ и отсутствии СурГ.

Для оценки эффективности РТМ использовали международный инструмент определения степени активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [18] и индекс повреждения VDI (Vasculitis Damage Index). При назначении РТМ больным АНЦА-СВ медиана индекса активности BVAS составляла 14 (2–35) баллов, средний уровень С-реактивного белка (СРБ) – 54,9±74,6 мг/л. Пациентов с ГПА и МПА объединяла высокая активность заболевания (у 32% – BVAS ⩾20 баллов), склонность к тяжелым органным поражениям (у 24% – гломерулонефрит быстропрогрессирующего течения), высокая частота резистентности к стандартной терапии (у 39% – рефрактерное течение АНЦА-СВ), наличие противопоказаний для терапии цитостатиками или их непереносимость (у 27%). Среди 10 больных ЭГПА у трех (30%) была высокая активность заболевания (BVAS >20 баллов), у шести (60%) – выраженная полиневропатия, а у двух (20%) – тяжелое поражение сердца.

Таблица 1. Характеристика больных АНЦА-СВ, получавших РТМ
Table 1. Characterization of ANCA-SV patients receiving RTM

Параметры	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА (n=58) и МПА (n=35)	ЭГПА АНЦА+ (n=4) и АНЦА– (n=6)
Доля женщин, %	56	90
Возраст, годы*	45 (16–77)	50 (24–71)
Длительность болезни, мес*	14 (2–288)	11 (1–180)

Примечание. *Данные представлены в формате: медиана, в скобках – минимум–максимум (здесь и в табл. 2).
Note. * The data are presented as median; minimum-maximum values (in brackets). Here and in Table 2.

РТМ назначали внутривенно в виде оригинального препарата MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) или биоаналога Acellbia® (BIOCAD, Россия). Средняя суммарная доза РТМ во всех группах АНЦА-СВ превышала 3 г, 82% пациентов получали повторные курсы РТМ. Первый курс, как правило, включал введение РТМ в суммарной дозе 2 г (500 мг 4 раза с интервалом в 7 дней или 1 г дважды с интервалом в 14 дней), реже применяли редуцированную дозу 1 г РТМ (однократно или по 500 мг дважды с интервалом 7 дней). В качестве премедикации перед введением РТМ применяли метилпреднизолон внутривенно, как правило, в дозе 500 мг. РТМ назначали в сочетании с ГК внутрь, 46% пациентов после назначения РТМ получали иммуносупрессанты. Длительность наблюдения после начала лечения РТМ превышала 1 год (за исключением случаев летального исхода) и в среднем в различных группах АНЦА-СВ варьировала от 32 до 37 мес, максимально 97 мес (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая эффективность РТМ у пациентов с АНЦА-СВ (n=103)
Table 2. Clinical efficacy of RTM in ANCA-SV patients (n=103)

Параметры	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА и МПА (n=93)	ЭГПА (n=10)
Число курсов РТМ, доля больных, %:		
один	18	0
два	17	20
три и более	65	80
Суммарная доза РТМ за период наблюдения, г*	3 (0,5–8)	3 (1,5–5,5)
Длительность наблюдения после первого курса РТМ, мес*	37 (1–97)	32 (9–90)
Клинический ответ, доля больных, %:		
полный	93	90
неполный	6	10
без ответа	1	0
Доза ГК, мг/сут*:		
до лечения РТМ	30 (5–60)	20 (7,5–50)
после лечения РТМ	5 (0–10)	7,5 (5–10)
Иммуносупрессанты, доля больных, %:		
до лечения РТМ	72	90
после лечения РТМ	43	70

Таблица 3. План мониторинга больных АНЦА-СВ, получающих РТМ
Table 3. The plan for monitoring ANCA-SV patients receiving RTM

Этапы	Включение		Каждые 3 мес	
Диагностический блок	Классификационные критерии ГПА и ЭГПА СурГ и СурВ		Мониторинг НР и коморбидной патологии	
Клинический блок	Демографические показатели (пол, возраст)			
	BVAS VDI	объективное обследование, креатинин, СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ, ЭхоКГ[2], денситометрия[2]	BVAS VDI	объективное обследование, креатинин, СКФ, протеинурия, мочевой осадок, МСКТ[1], ЭхоКГ[2], денситометрия[3]
	Оценка комплаенса			
	Оценка комплаенса			
Лабораторный блок	Рутинные тесты	HBs-антиген, HCV-антитела, РВ, ВИЧ, проба с туберкулином, общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций	Рутинные тесты	Проба с туберкулином[3], общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций
	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки
Лечение	Оценка факторов, влияющих на прогноз АНЦА-СВ и безопасность лечения		Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии	
	Персонифицированный выбор оптимальной индукционной/поддерживающей терапии, лечения НР и коморбидной патологии			

Примечание. [1]планово каждые 6–12 мес или при наличии показаний; [2]при наличии показаний; [3]ежегодно. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, РВ – реакция Вассермана, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ – γ-глютамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.
Note. [1]every 6–12 months according to the plan or if indicated; [2]if indicated; [3]annually. GFR – glomerular filtration rate; MSCT – multislice spiral computed tomography; EchoCG – echocardiography; WT – Wasserman test; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltranspeptidase; AP – alkaline phosphatase.

Мониторинг пациентов осуществлялся регулярно каждые 3 мес после введения РТМ, план мониторинга представлен в табл. 3. Оценивали BVAS, наличие или риск развития НР, определяли выраженность лабораторных признаков воспалительной активности (СОЭ, уровень СРБ, тромбоцитов), сывороточную концентрацию АНЦА со специфичностью к протеиназе 3 (ПР3) и миелопероксидазе (МПО), уровень иммуноглобулина G (IgG), содержание в циркуляции CD19+ В-клеток. Повторные курсы РТМ проводили с интервалом в 4–12 мес, как правило, в суммарной дозе 0,5–1,0 г. Интервалы между повторными курсами и доза вводимого РТМ определялись в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. Основанием для назначения РТМ было наличие клинических, и/или лабораторных признаков активности АНЦА-СВ (увеличение BVAS, присутствие гиперпродукции АНЦА, лабораторных признаков воспалительной активности), и/или восстановление числа CD19+ В-клеток в циркуляции.

Клиническую эффективность лечения расценивали как «полный (хороший) ответ» при купировании всех симптомов заболевания (BVAS=0), как «частичный ответ» при уменьшении BVAS или как «отсутствие ответа».

Протоколы исследования одобрены этическим комитетом и утверждены на ученом совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты. ***Эффективность РТМ при АНЦА-СВ***. Основные результаты применения РТМ представлены в табл. 2. После назначения РТМ во всех группах больных отмечено снижение количества В-лимфоцитов ($p<0,0001$). Восстановление числа CD20+ В-клеток в циркуляции происходило через 6–12 мес после проведения курса лечения РТМ (рис. 1). Повторные курсы РТМ способствовали удлинению периода полной деплеции CD20+ В-клеток. В целом полный или частичный эффект лечения отмечен у 92% пациентов.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит. Применение РТМ у 58 пациентов с ГПА и 35 с МПА позволило добиться полного ответа в 93% случаев. Медиана BVAS снизилась с 14 (2–35) баллов перед назначением РТМ до 6 (0–18) баллов через 3 мес и до 4 (0–21) баллов к 6-му месяцу (рис. 2). Через 3 мес после второго курса РТМ она составляла 2 (0–10) балла. Повторные курсы РТМ способствовали достижению устойчивой полной деплеции циркулирующих CD20+ В-клеток и длительной клинико-иммунологической ремиссии, в том числе у 10 (11%) больных – с отменой ГК. Число пациентов, получающих цитостатики, уменьшилось с 72 до 43%, лечение РТМ сочеталось преимущественно с применением ММФ или АЗА. Частота рецидивов АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 11%; при обострении BVAS достигал 20 баллов. В большинстве случаев рецидивы наблюдались у пациентов с низкой комплаентностью, нарушением плана визитов и предписаний врача.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Применение РТМ было высокоэффективно у всех 10 больных ЭГПА, полный ответ отмечен в 9 из 10 случаев, случаи летального исхода отсутствовали. У 6 из 10 пациентов (60%) констатирована полная ремиссия ЭГПА на фоне снижения дозы преднизолона ⩽7,5 мг/сут. Несмотря на эффективность РТМ для лечения клинических проявлений васкулита (гломерулонефрита, рефрактерной периферической невропатии, кардита), не во всех случаях удавалось полностью кон-

тролировать ринит или бронхиальную астму, что препятствовало снижению дозы преднизолона <10 мг/сут. Частота рецидивов ЭГПА после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 30%; при обострении BVAS не превышал 10 баллов.

Безопасность РТМ при АНЦА-СВ. Результаты проспективного наблюдения продемонстрировали относительно удовлетворительный профиль безопасности РТМ при АНЦА-СВ, основные результаты представлены в табл. 4. В целом серьезные НР были зарегистрированы у 28 (27,2%) больных, самыми частыми были тяжелые инфекционные осложнения. Частота летальных исходов в целом составила 9,7%. Среди больных ЭГПА летальные исходы отсутствовали. В группе ГПА и МПА общая летальность за весь период наблюдения достигала 11%, при быстропрогрессирующем гломерулонефрите – 27%. Среди пациентов с нейтропенией и пневмонией отмечена наиболее высокая смертность (соответственно 44 и 50%).

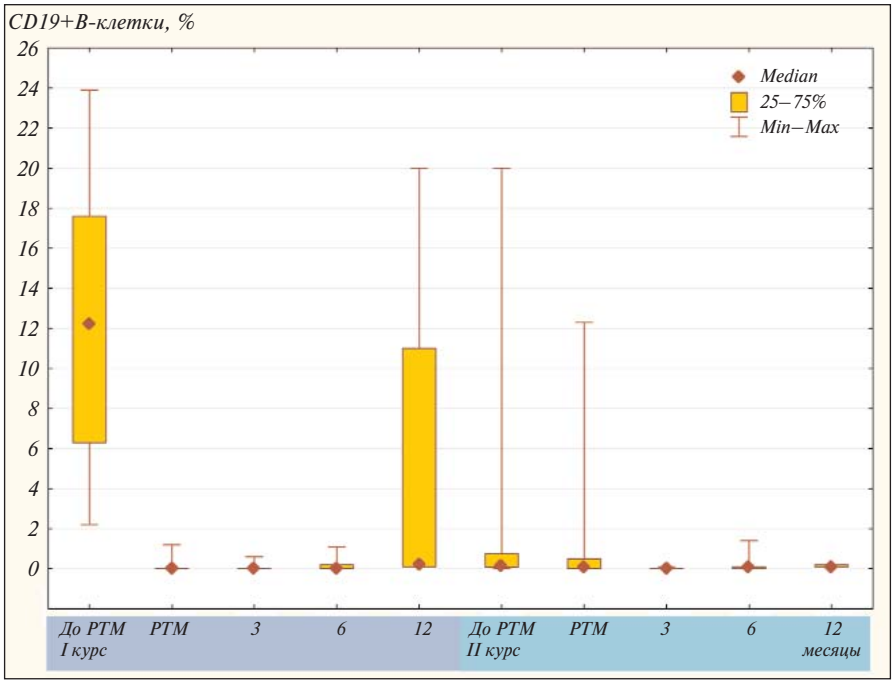

Рис. 1. *Динамика уровня CD19+ В-клеток в периферической крови больных АНЦА-СВ при проведении повторных курсов лечения РТМ*
Fig 1. *Time course of changes in the peripheral blood level of CD19+ B cells in ANCA-SV patients receiving repeated RTM treatment cycles*

Больные, включенные в данное исследование, имели высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный хроническим воспалением, возможным присутствием органной недостаточности, частым присоединением вторичного иммунодефицитного состояния вследствие применения ГК и иммуносупрессантов. Для снижения риска инфекций у больных АНЦА-СВ с индуцированным РТМ дефицитом иммуноглобулинов, который, как правило, был наиболее выражен через 3 мес после первой инфузии РТМ, в ряде случаев в интервале между поддерживающими курсами РТМ мы вводили внутривенно человеческий иммуноглобулин.

Инфузионные реакции, отмечавшиеся в группе ГПА и МПА с частотой 2%, при ЭГПА – 25%, чаще всего не были тяжелыми и не требовали отмены РТМ. Их выраженность снижалась при замедлении скорости введения РТМ и назначении антигистаминных препаратов. В одном случае АНЦА-негативного варианта ЭГПА повторный курс лечения РТМ был прерван в связи с развитием тяжелого приступа бронхиальной астмы.

Частота серьезных НР достигала 27%, существенную их долю составили серьезные инфекции (11%, или 3,47 на 100 пациенто-лет), прежде всего пневмонии, в единичных случаях у пациентов с ГПА диагностировали туберкулез, абсцесс легкого, гнойный бурсит, гнойный аппендицит. У 10% больных АНЦА-СВ отмечены эпизоды поздней отсроченной нейтропении, как правило, развивавшие-

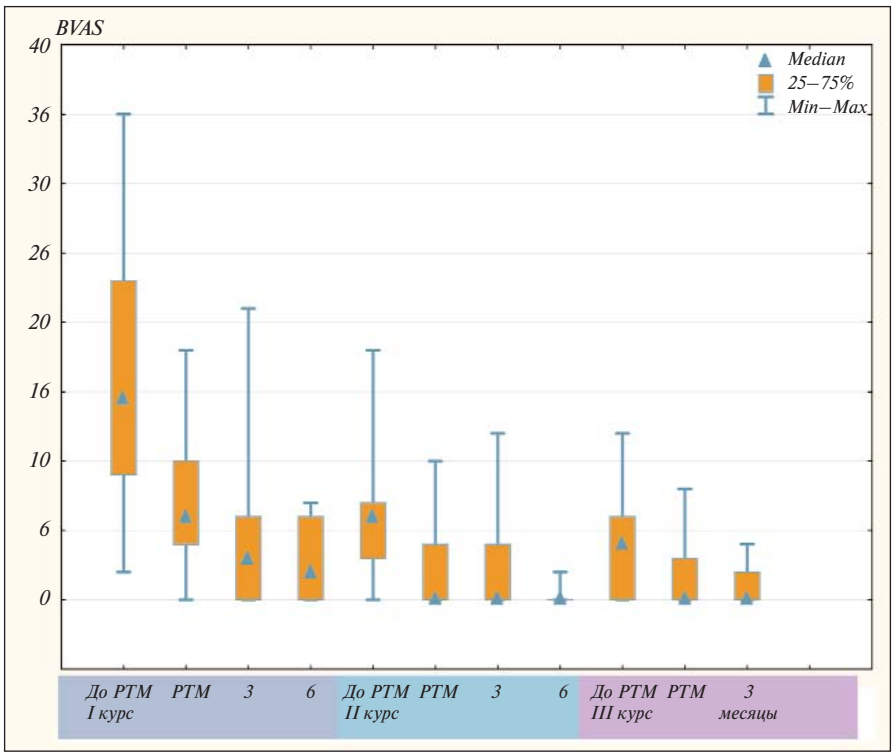

Рис. 2. *Динамика снижения индекса активности BVAS у больных АНЦА-СВ на фоне лечения РТМ*
Fig. 2. *Time course of changes in the reduction of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in patients with ANCA-SV during RTM treatment*

Таблица 4. НР у больных АНЦА-СВ, получавших РТМ, n (%)
Table 4. Adverse events in ANCA-SV patients receiving RTM, n (%)

Осложнения	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА и МПА (n=93)	ЭГПА (n=10)
Инфузионные реакции В том числе тяжелые	8 (9) 0	2 (20) 1 (10) – бронхоспазм
Серьезные НР В том числе серьезные инфекции	24 (26) 10 (11)	4 (40) 1 (10)
Другие серьезные НР	5 (5) – тромбоз, 9 (10) – нейтропения	1 (10) – тромбоз, 2 (20) – нейтропения
Число умерших за период наблюдения	10 (11)	0

ся через 6–8 мес после первого курса РТМ. В дальнейшем у четырех пациентов с эпизодом нейтропении была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с клиническим эффектом, у троих – с отсутствием НР, в одном случае отмечена повторная нейтропения. У 5% пациентов наблюдались венозные или артериальные тромбозы, включая два случая тромбоэмболии легочной артерии при ГПА. У одной пациентки с ЭГПА выявлена ликворея, обусловленная дефектом основания черепа в области крыши решетчатого лабиринта, выполнено успешное хирургическое лечение. У двух больных МПА диагностированы новообразования (рак предстательной железы, аденолипома почки) и было успешно проведено хирургическое лечение. У 7 пациентов с аваскулярным некрозом тазобедренных суставов (4 – с ГПА, 2 – с МПА, 1 – с ЭГПА) выполнено 10 тотальных эндопротезирований, постоперационные осложнения отсутствовали.

Таким образом, профиль безопасности терапии РТМ имеет некоторые различия при разных формах АНЦА-СВ. Так, ведение больных ЭГПА требует настороженности в отношении риска инфузионных реакций, прежде всего бронхоспазма. При всех нозологических формах АНЦА-СВ существенную долю серьезных НР составляют инфекции (11–10%) и достаточно высок риск развития поздней отсроченной нейтропении (10–20%). Кроме того, следует учитывать риск тромбоэмболических осложнений, прежде всего в активную стадию АНЦА-СВ.

Обсуждение. В соответствии с полученными нами данными клиническая эффективность лечения больных АНЦА-СВ при использовании повторных курсов РТМ достигает 97%, вместе с тем у 11% после ремиссии, индуцированной РТМ, могут развиваться рецидивы. Следует подчеркнуть, что после введения РТМ уровень CD19+ В-клеток в циркуляции восстанавливается через 6–12 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируются у разных пациентов, не всегда коррелируя с развитием обострения. Таким образом, для поддержания стойкой ремиссии необходимы повторные инфузии РТМ, применение которых, в том числе в редуцированной дозе 0,5 г, способствует пролонгированной деплеции CD19+ В-клеток, что повышает эффективность лечения и снижает риск рецидива [19].

Важно отметить, что эффективность терапии РТМ в собственной когорте больных ЭГПА (полный ответ у 90%) была сопоставима с группой ГПА и МПА (93%), что подтверждается и другими исследователями. Так, в многоцентровом исследовании РТМ у 41 пациента с ЭГПА [14], из которых 37% имели рефрактерное и 51% – рецидивирующее течение заболевания, эффективность достигала 83% с возможностью уменьшения потребности в применении ГК. В сравнительном исследовании РТМ и стандартной терапии ЦФ [20], включившем 28 пациентов с ЭГПА, в том числе рефрактерного течения, частота достижения полной ремиссии в результате лечения РТМ составила 36%, в группе ЦФ – 29%, безрецидивная выживаемость через 3 года в двух группах была сопоставима. По результатам анализа применения РТМ у 73 больных ЭГПА, опубликованного A. Fanouriakis и соавт. [21], частота рецидива не превышала 11%, в то время как на фоне стандартной терапии цитостатиками и/или ГК рецидивы ЭГПА развивались в 35% случаев [22]. Важным обстоятельством является то, что РТМ демонстрирует высокую эффективность в случаях ЭГПА с тяжелым рефрактерным поражением периферической нервной системы [21, 23, 24], что подтверждают результаты собственного наблюдения.

Полученные нами показатели высокой эффективности и относительной безопасности применения РТМ у больных АНЦА-СВ стали результатом внедрения персонифицированного подхода при назначении индукционной и поддерживающей терапии РТМ. Персонифицированная медицина является мировым трендом развития современной ревматологии и рассматривается как интегральный подход, включающий индивидуальный выбор стратегии лечения с учетом геномных предикторов, профилактику, объединение диагностики с лечением и научно обоснованный мониторинг [25].

Разработанный и внедренный нами протокол мониторинга в рамках регистра пациентов с АНЦА-СВ [26] позволил улучшить показатели безопасности терапии в сравнении с результатами, представленными в других исследованиях (табл. 5). Так, по нашим данным, на фоне назначения РТМ (в среднем суммарно 3 г) частота серьезных НР при средней длительности наблюдения 37 мес составила 27%, серьезных инфекционных НР – 11% (3,47 случая на 100 пациенто-лет), общая летальность – 10%. Для сравнения, по данным РКИ RITUXVAS [5] и многоцентрового исследования у больных ЭГПА [14] на фоне лечения РТМ частота серьезных инфекционных НР за 12 мес наблюдения при ГПА и МПА составила 18%, при ЭГПА – 15%, частота летальных случаев при ГПА и МПА достигала 18% [5]. В соответствии с недавно опубликованными объединенными результатами двух европейских центров [27], у 192 больных АНЦА-СВ (включая 134 случая ГПА, 28 – МПА и 30 – ЭГПА), получавших лечение РТМ в средней суммарной дозе 4,75 г, частота серьезных инфекционных НР при средней длительности наблюдения 22,6 мес достигала 25,5%, или 26 на 100 пациенто-лет. По данным американского многоцентрового исследования [28], включившего 97 больных ГПА и МПА с продолжительностью наблюдения 4 года, на фоне лечения РТМ (в среднем 8 инфузий) частота серьезных инфекций составила 14% (7,1 на 100 пациенто-лет), частота летальных исходов – 9%.

Таким образом, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ под планомерным контролем параме-

Таблица 5. Сравнительные результаты безопасности применения РТМ у больных АНЦА-СВ по данным разных исследований
Table 5. Comparative results from various studies on the safety of using RTM in patients with ANCA-SV

Показатель	РКИ RITUXVAS, 2010 [5]	A. Kronbichler и соавт., два центра, 2018 [27]	J. Niles и соавт., три центра, 2019 [28]	Собственные результаты, 2019
Число больных АНЦА-СВ	33	192	97	104
Длительность наблюдения, мес	12	22	48	38 (1–97)
Суммарная доза РТМ	2 г	4,75 г	8 инфузий	3 г
Серьезные НР, %	36		39	27
Серьезные инфекции, %	18	25,5 (26 случаев на 100 пациенто-лет)	14 (7,1 случая на 100 пациенто-лет)	11 (3,47 случая на 100 пациенто-лет)

тров клинико-иммунологической активности, уровня циркулирующих CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых может повышать риск инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных, получающих РТМ. Так, при ЭГПА введение РТМ может осложниться развитием тяжелого приступа бронхиальной астмы, описанного в литературе [29]. Следует отметить, что, несмотря на эффективность РТМ для лечения системных проявлений ЭГПА, включая рефрактерное к стандартной терапии поражение почек, периферической нервной системы, не во всех случаях такая терапия позволяет контролировать ринит или бронхиальную астму [30], что необходимо учитывать при планировании лечения и оценке его результатов.

Важной проблемой лечения всех нозологических форм АНЦА-СВ является повышенный риск развития поздней отсроченной нейтропении на фоне лечения РТМ, которая при этих заболеваниях встречается чаще, чем при РА (по данным D. Tesfa и соавт. [31], в 20–23 и в 3% случаев соответственно) и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Генез поздней отсроченной нейтропении до конца не ясен, среди возможных механизмов обсуждают подавление нейтрофилов при образовании больших гранулярных лимфоцитов, изменение созревания гранулоцитов в условиях реконституции В-клеточной линии, дисрегуляцию цитокинов, участие АНЦА. В гематологии к факторам риска развития поздней отсроченной нейтропении относят высокую частоту инфузий РТМ, проведение аутологичной трансплантации в анамнезе, лечение пуриновыми аналогами и наличие ВИЧ-инфекции. Как правило, у пациентов гематологического профиля отмечается невысокий риск инфекций при нейтропении, однако у больных ГПА частота тяжелых инфекций, включая сепсис, при поздней отсроченной нейтропении, ассоциированной с РТМ, довольно высока [31], что связывают с развивающимся параллельно дефицитом IgM и гипогаммаглобулинемией. Постепенно накапливается клинический опыт, свидетельствующий о возможности возобновления лечения РТМ после разрешения нейтропении. Так, у 4 из 9 наблюдавшихся нами больных АНЦА-СВ с нейтропенией в дальнейшем была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с клиническим эффектом, но в одном случае в дальнейшем эпизод нейтропении развился повторно.

Также следует учитывать риск тромбоэмболических осложнений, прежде всего при АНЦА-СВ, поскольку они могут сопровождать активную фазу АНЦА-СВ и развиваются у 5% больных, получающих лечение РТМ [4].

Заключение. Таким образом, анти-В-клеточная терапия РТМ имеет важное значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу ГК. Учитывая роль, которую играют ГК в потенцировании органных повреждений, применение РТМ, имеющего удовлетворительный профиль безопасности при всех АНЦА-СВ, представляется принципиально важным для достижения оптимального соотношения пользы лечения и возможного риска. Поскольку повторные курсы РТМ (в том числе редуцированные в дозе 500 мг) способствуют повышению эффективности лечения АНЦА-СВ и снижению риска рецидива, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ с мониторингом параметров клинико-иммунологической активности, содержания в циркуляции CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, так как индуцированная РТМ гипогаммаглобулинемия может способствовать повышению риска инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать потенциальную эффективность, особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных, получающих РТМ. Несомненно, требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности РТМ при АНЦА-СВ, уточнение показаний и оптимальных схем введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-48. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
[Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-48. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548 (In Russ.)].
2. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B-Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
3. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y
4. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
5. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab

versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
6. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):495-506. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 (In Russ.)].
7. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Oct 3;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
9. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
10. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010
11. Donvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int.* 2011;31(1):89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6
12. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852
13. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
14. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
15. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевтический архив. 2018;90(5):13-21. doi: 10.17116/terarkh201688586-92 [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2018;90(5):13-21. doi: 10.17116/terarkh201688586-92 (In Russ.)].
16. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
17. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
18. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
19. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):952-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211897
20. Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1556-63. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.027
21. Fanouriakis A, Kougkas N, Vassilopoulos D, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe vasculitic neuropathy: Case report and review of current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):60-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.03.004
22. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2908-18. doi: 10.1002/art.23800
23. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1241-5. doi: 10.1007/s10067-011-1756-8
24. Umezawa N, Kohsaka H, Nanki T, et al. Successful treatment eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA; formerly Churg-Strauss syndrome) with rituximab in a case refractory to glucocorticoids, cyclophosphamide, and IVIG. *Mod Rheumatol.* 2014;24:685-7. doi: 10.3109/14397595.2013.874734
25. Бекетова ТВ. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):490-5. doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495 [Beketova TV. The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(5):490-5. doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495 (In Russ.)].
26. Бекетова ТВ. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507 [Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):499-507. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507 (In Russ.)].
27. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1440-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212861
28. Niles J, Merkel P, Mertz L, et al. Long-term safety of Rituximab in granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: Results of the four-year study of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis Registry. *Rheumatology.* 2019;58(2):327. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.051
29. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:606. doi: 10.1136/ard.2008.093773
30. Aguirre-Valencia D, Posso-Osorio I, Bravo JC, et al. Sequential rituximab and omalizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2159-62. doi: 10.1007/s10067-017-3780-9
31. Tesfa D, Ajeganova S, H?gglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бекетова Т.В. https://orcid.org/0000-0003-2641-9785
Насонов Е.Л. https://orcid.org/0000-0002-1598-8360