

## Опыт применения ритуксимаба в лечении полимиозита с антисинтетазным синдромом

С.Г. Пальшина<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, В.И. Васильев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ ревматологии РАМН»;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН», Москва

**Контакты:** Сергей Сергеевич Никитин [nikitin-s@bk.ru](mailto:nikitin-s@bk.ru)

Дано первое в России детальное описание применения ритуксимаба в лечении пациентки с антисинтетазным синдромом и полимиозитом. Учитывая острое начало заболевания с быстро прогрессирующим интерстициальным поражением легких, невозможности стандартной терапии высокими дозами глюкокортикостероидов из-за сопутствующей патологии с высокими дозами циклофосфана, к лечению был подключен ритуксимаб (мабтера). На фоне терапии у больной отмечена практически полная нормализация изменений в легких, нормализация мышечной силы, а также более чем 4-кратное снижение уровня анти-Jo-1-антител. Лечение ритуксимабом прошло без осложнений и побочных эффектов. Представленный случай сопоставлен с данными литературы и демонстрирует положительный эффект применения ритуксимаба в комбинации с высокими дозами циклофосфана в лечении острого антисинтетазного синдрома. Опыт использования ритуксимаба сопоставляется с данными литературы.

**Ключевые слова:** антисинтетазный синдром, воспалительная идиопатическая миопатия, полимиозит, дерматомиозит, ритуксимаб

### Experience of polymyositis and antisynthetase syndrome treatment with rituximab

S.G. Palshina<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, V.I. Vasilyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup>The Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The patient with polymyositis and antisynthetase syndrome treated with rituximab (Mabtera) is described. Rituximab was added to the high-dose cyclophosphamide therapy due to an acute onset of the disease with a highly progressive interstitial lung disease and inability of the high-dose corticosteroids therapy because of comorbidity. There was almost complete normalization of pulmonary and muscular pathological changes with more than 4-fold decrease of anti-Jo-1 antibodies on the treatment. No complications and no side effects during rituximab therapy were noted. This case report demonstrates the positive effect of rituximab in combination with high-dose cyclophosphamide in the treatment of acute AS syndrome. The results published in literature are discussed.

**Key words:** antisynthetase syndrome, idiopathic inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, rituximab

Воспалительные идиопатические заболевания мышц составляют группу гетерогенных аутоиммунных состояний неизвестной этиологии, среди которых основное место занимают полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ). Ежегодно выявляется 2–10 новых случаев ПМ/ДМ на 1 млн, в то время как из всей популяции выявленных случаев ПМ/ДМ антисинтетазный синдром (АСС) обнаруживается у 20–30 % пациентов. Заболевание поражает в основном взрослых, женщины болеют чаще мужчин (2–3:1 соответственно). АСС — редкое хроническое аутоиммунное заболевание, также неустановленной этиологии, являющееся одним из тяжелых вариантов течения воспалительной миопатии (ПМ и реже ДМ). АСС характеризуется наличием антител к аминоксил-тРНК-синтетазам (в первую очередь анти-Jo-1) [1–5] и клинической картиной системного поражения. По данным литературы, представленность разных проявлений заболевания по органам и системам варьирует (табл. 1) [1, 3, 4], что определяет широкий спектр дифференциального диагноза, часто затруд-

**Таблица 1.** Основные клинические проявления АСС, по данным литературы [1, 3, 4]

Клинические проявления	Распространенность проявлений, %
Воспалительное поражение скелетных мышц (миозит)	> 90
Интерстициальное заболевание легких	< 60
Артрит	< 75
Синдром Рейно	< 40
Лихорадка	< 20
«Рука механика» — шелушение и трещины кожи кончиков пальцев рук	< 30
Острое начало болезни	< 80

няя и увеличивая срок выявления АСС и, соответственно, назначения соответствующей специфической терапии.

В 2011 г. J. Solomon и соавт. [3] предложили предварительные критерии АСС, учитывающие наличие антител к аминоксил-тРНК-синтетазам в сочетании с 2 большими или 1 большим и 2 малыми критериями.

#### **Большие критерии**

1. Интерстициальное поражение легких (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств или других заболеваний).

2. Полимиозит или дерматомиозит по критериям Bohan и Peter [1].

#### **Малые критерии**

1. Артрит.

2. Феномен Рейно.

3. «Рука механика».

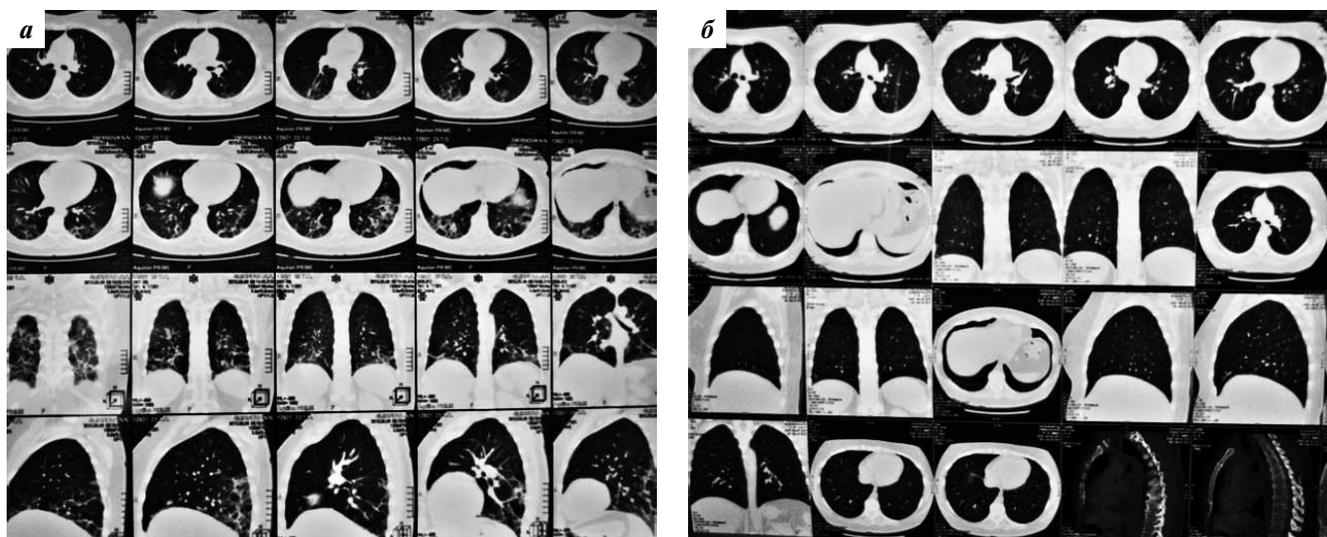
Аутоантитела при АСС относятся к миозитспецифичным антителам, действующим преимущественно против аминоксил-тРНК-синтетаз — цитоплазматических ферментов, участвующих в синтезе белка в фазе трансляции, которые катализируют образование аминоксил-тРНК-комплекса из определенной аминокислоты и соответствующей ей тРНК. Одними из наиболее изученных и распространенных антител (до 75% всех случаев антисинтетазных антител) являются анти-Jo-1, антигеном для которых служит гистидил-тРНК-синтетаза. Их обнаружение у больных идиопатическими воспалительными миопатиями (ПМ/ДМ) рассматривают как предиктор развития интерстициального поражения легких. Описанные антитела были открыты первыми, и сегодня в большинстве лабораторий именно их выявляют стандартными методиками (иммуноферментный анализ — ИФА). Существуют и другие, менее изученные антисинтетазные антитела, как, например, анти-PL-7 (к треонил-тРНК-синтетазе) или анти-PL-12 (к аланил-тРНК-синтетазе) и др. Известно, что у пациентов с анти-PL-7-антителами редко встречается поражение мышц, при том что достаточно часто отмечается симметричный полиартрит, а при наличии анти-PL-12-антител часто обнаруживаются легочная гипертензия, поражение пищевода и синдром Рейно [1, 3, 6].

Несмотря на то, что АСС был впервые описан у больных ПМ и ДМ, у большинства пациентов заболевание дебютирует не с мышечных симптомов, а с интерстициального поражения легких, которое в половине случаев торпидно к «золотому стандарту» терапии ПМ/ДМ высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). В ряде случаев удается добиться ремиссии АСС моно- или комбинированной терапией цитостатиками, в первую очередь циклофосфаном, реже азатиоприном, циклоспорином, такролимусом, а также внутривенным иммуноглобулином [1, 4]. Несмотря на

проводимую терапию у 9–25% пациентов отмечается резистентность или незначительный эффект лечения, с преимущественным прогрессированием легочной патологии и развитием дыхательной недостаточности, являющейся одной из основных причин смерти при данном заболевании [4, 7]. К настоящему времени в мире имеется положительный опыт применения ритуксимаба (мабтера) — биологического агента из моноклональных химерных антител к CD20+—антигену В-лимфоцитов, — в лечении таких ревматических заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты и идиопатические воспалительные миопатии, и особенно в случаях с неблагоприятным прогнозом. Уже в 2005–2006 гг. были предприняты первые попытки использования препарата при АСС [8–10]. Учитывая важность накопления опыта лечения АСС с использованием ритуксимаба, каждый случай требует отдельного рассмотрения. Ниже приводится описание успешного применения ритуксимаба в качестве комбинированной терапии с циклофосфаном у больной АСС.

*Пациентка С., 38 лет, обратилась в 2012 г. в ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН с жалобами на умеренную слабость мышц бедер, трудности при подъеме по лестнице и приседании, а также утреннюю скованность в кистях.*

*Заболела в декабре 2011 г., когда впервые появились боль и припухлость мелких суставов кистей с утренней скованностью длительностью более часа, сухость и трещины на коже дистальных фаланг кистей, одышка. С 6 января 2012 г. присоединилась лихорадка до 39 °С. 19.01.2012 больная была госпитализирована в стационар г. Москвы в связи с болями и припухлостью суставов кистей, фебрильной лихорадкой, одышкой при умеренной физической нагрузке, сердцебиением, слабостью проксимальных мышц бедер (не могла подниматься по лестнице). При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела — 37,8 °С, артриты мелких суставов кистей, лучезапястных суставов, синдром Рейно. Ослабленное везикулярное дыхание с крепитирующими хрипами справа, частота дыхательных движений (ЧДД) 18/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100/мин, артериальное давление (АД) 130/90 мм рт. ст. По остальным системам — без патологии. Данные лабораторных исследований при поступлении: лейкоцитоз (17,7–21,7 тыс/мкл) со сдвигом влево (палочкоядерные лейкоциты — 10%, сегментоядерные — 80%), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 26 мм/ч, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 52,6–36,1 мг/л (N до 5,0), повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза 56,6 Ед/л (N до 40), аспаратаминотрансфераза 96,3 Ед/л (N до 40), глюкозы — 7,8 ммоль/л (N до 6,4), повышение всех глобулиновых фракций белка  $\alpha 1$  — 4,2% (N 1,0–2,0),  $\alpha 2$  — 12,8% (N 5,0–8,0),  $\beta 1$  — 7,9% (N 4,0–6,0),  $\beta 2$  — 5,5% (N 1,0–4,0),  $\gamma$ -глобулинов — 15,5% (N 6,0–12,0). Ревма-*



Динамика изменения в легких у пациентки с АСС по данным КТ органов грудной клетки: а — до лечения; б — через 1 мес после лечения

тоидный фактор (РФ), антистрептолизин О и антинуклеарный фактор (АНФ), уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропный гормон — в пределах нормы. Анализы на HBsAg и анти-HCV отрицательные. Бактериологический посев крови, мочи, отделяемого из зева роста микрофлоры не дал. На рентгенограмме органов грудной клетки — обогащение легочного рисунка за счет интерстициального компонента в нижних отделах легких, справа нельзя исключить единичные очаговые тени. При последующем проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была выявлена картина интерстициального пневмонита (рис. а, табл. 2). Данные электрокардиографии: тахикардия 110/мин и желудочковая экстрасистолия; эхокардиографии: пролапс мит-

рального клапана I степени, признаков легочной гипертензии нет. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза: умеренная гепатомегалия (за счет правой доли печени); калькулезный холецистит вне обострения. Исследование уровней креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выявило значительное повышение показателей (табл. 3). Впервые также был выявлен сахарный диабет 2-го типа в фазе субкомпенсации, в связи с чем была назначена сахароснижающая терапия: диабетон 30 мг/сут и инсулин короткого действия с нормализацией уровня сахара крови. Первоначально, до определения уровня КФК и ЛДГ, а также отрицательных результатов бактериологических посевов, был предположен диагноз пневмонии, в связи

Таблица 2. Динамика инструментальных показателей на фоне лечения ритуксимабом и циклофосфаном

Метод исследования	До лечения	Через 1 мес после курса ритуксимаба и циклофосфана
МСКТ ОГК	Неравномерное снижение прозрачности легочной ткани, преимущественно нижних долей легких и средней доли правого легкого с наличием участков понижения прозрачности по типу «матового стекла», усиление интерстициального легочного рисунка в указанных долях, в большей степени за счет неравномерного утолщения междольковых перегородок	Значительная положительная динамика, сохраняются лишь небольшие нежные участки понижения прозрачности легочной ткани преимущественно в нижней доле левого легкого.
ФВД	ЖЕЛ 81,3 % ОФВ <sub>1</sub> 91,6 % ФЖЕЛ 83,0 % DLCO 49,7 %	ЖЕЛ 90,2 % ОФВ <sub>1</sub> 97,3 % ФЖЕЛ 93,8 % DLCO-исследование не проводилось по техническим причинам
Игольчатая ЭМГ	Проксимальные мышцы рук и ног: снижение средней длительности и амплитуды ПДЕ, увеличение числа полифазных ПДЕ до 20–45%; спонтанная активность (ПФ и ПОВ средней и малой выраженности, СРВЧ). Изменения соответствуют степени снижения силы исследованных мышц	Значимое увеличение средней длительности и амплитуды ПДЕ (до нормы); полифазия ПДЕ 30–45%. Спонтанной активности нет. Изменения соответствуют восстановлению мышечной силы до субъективной нормы

**Примечание.** ОГК — органы грудной клетки; ФВД — функция внешнего дыхания; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выхода за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода (СО); ЭМГ — электромиография; ПФ — потенциалы фибрилляций; ПОВ — потенциалы острых волн; СРВЧ — «странные» разряды высокой частоты.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	18.01	9.02	22.02	13.03	27.03	9.04	11.05	25.05	25.06
ЛДГ (N 135–225 Ед/л)	1198,0	806,0	350,3	204,0	—	201,7	271,3	—	218,0
КФК (N 24–195 Ед/л)	585,0	1498,7	1866,0	244,0	88,1	—	31,8	47,9	88,0
СРБ (N 0,0–5,0 мг/л)	52,6	36,1	14,0	5,4	2,4	—	21,7	23,6	1,9
Анти-Jo-1 (N 0,0–25,0 Ед/мл)	—	—	>200,0	>200,0	>200,0	—	—	65,9	52,0
САНСА (N 0,0–5,0 Ед/мл)	—	—	30,7	—	13,0	—	—	—	4,2
IgG (N 8–17 г/л)				13,9		9,4		7,2	7,5
IgA (N 0,85–4,5 г/л)				2,3		1,7		1,7	1,8
IgM (N 0,6–3,7 г/л)			1,9		1,4		0,9	1,0	
CD19+ (N 6,0–19,0%)							0*		
Метипред, мг/сут	16						8		7
Циклофосфан, мг	1000 мг каждые 5 нед № 6								200 мг/нед
Мабтера	500 мг каждые 2 нед № 6								

\* После введения 1000 мг ритуксимаба

с чем больная прошла курс антибиотикотерапии цефотаксимом в дозе 2 г/сут в течение 5 сут без эффекта. Затем назначены ГКС — метипред в дозе 16 мг/сут с некоторым положительным эффектом (нормализовалась температура тела, уменьшились проявления артрита). Во время стационарного лечения пациентка была амбулаторно проконсультирована в ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН, где было высказано предположение о дебюте ревматического заболевания — ПМ или в рамках перекрестного синдрома (системная склеродермия + ПМ?), или же АСС, если учесть наличие у пациентки признаков ПМ и быстропрогрессирующего поражения легких по типу интерстициального пневмонита. Для уточнения диагноза и исследования иммунологических показателей, а также подбора терапии госпитализирована в НИИ ревматологии РАМН.

При поступлении в НИИ ревматологии РАМН (21.02.12): состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические суставы визуально не изменены, при пальпации безболезненные, объем движения в них полностью сохранен. Симметричное снижение силы мышц по степени пареза в четырехглавой, подвздошно-поясничной мышцах до 3/5 баллов и дельтовидной мышце до 4/5 баллов. В легких дыхание жесткое с крепитирующими хрипами, большие выражены в базальных отделах. Со стороны сер-

дечно-сосудистой системы патологии не выявлено (ЧСС 75 в мин, АД 110/80 мм рт. ст.). Печень у края реберной дуги. Лимфатические узлы и селезенка не пальпируются. В общем анализе крови: лейкоцитоз (12,3 тыс/мкл) с нормальной лейкоцитарной формулой. В биохимическом анализе крови: повышение КФК — 1866 Ед/л (N 24–195 Ед/л) и ЛДГ — 350,3 Ед/л (N 135–225 Ед/л) при нормальных значениях печеночных ферментов, билирубина, белковых фракций, уровня глюкозы, мочевины, креатинина. Иммунологическое исследование крови выявило наличие антител к Jo-1 > 200 Ед/мл (N < 25,0 Ед/мл) и к САНСА (анти-PR3) — 30,7 Ед/мл (N < 5,0 Ед/мл), а также повышение высокочувствительного СРБ до 14 мг/л (N до 5,0 мг/л); тесты на РФ, АНФ, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, рАНСА, анти-Scl-70, анти-RNP-70, анти-Centr.B — отрицательные; уровни С3- и С4-фракций комплемента в норме (см. табл. 3).

Электронейромиографическое исследование проведения по периферическим нервам рук и ног не выявило признаков сенсорной и моторной нейропатии; электромиографическое (ЭМГ) исследование скелетных мышц игольчатыми электродами (см. табл. 3) выявило признаки текущего генерализованного процесса, с преимущественным вовлечением проксимальных мышц плечевого пояса и бедер в виде снижения средней длительности больше чем на 12% относительно нормы, снижения средней амплитуды потенциалов двигательных единиц

Таблица 4. Результаты ЭМГ-исследования пациентки с АСС до и после комбинированного лечения

Исследованная мышца	Параметры потенциалов двигательных единиц и выраженность спонтанной активности мышечных волокон до/после лечения			
	Средняя амплитуда, мкВ, [N = 500–1000]	Средняя длительность, мс; [N]	Полифазия, %; [N = 10 %]	ПФ и ПОВ, баллы
<i>Vastus lateralis dextra</i>	450/1280	7,7 / 12,4 [12,0 ± 1,4]	20 / 30	ПФ:3/0 ПОВ: 3/0 СРВЧ: 1
<i>Deltoideus dextra</i>	400/685	8,8 / 10,4 [11,4 ± 1,3]	45 / 45	ПФ: 3/0 ПОВ: 2/0
<i>Tibialis anterior dextra</i>	540/1097	9,3 / 11,3 [11,9 ± 1,4]	35 / 45	ПФ: 1/0 ПОВ: 0/0

Примечание. Баллы выраженности спонтанной активности: 0 — нет; 1 — редкие; 2 — малая; 3 — средняя

(ПДЕ), увеличения числа полифазных потенциалов, наличия спонтанной активности средней выраженности (в основном потенциалов фибрилляций и положительных острых волн). Выявленные нейрофизиологические изменения соответствовали первично-мышечному уровню поражения и не противоречили клиническому диагнозу ПМ (см. табл. 3, 4). При гистологическом исследовании биоптата четырехглавой мышцы бедра выявлена морфологическая картина, характерная для воспалительного поражения мышц (ПМ): вариабельность размеров мышечных волокон, некрозы, воспалительные инфильтраты в перемизии преимущественно из макрофагов, лимфоцитов и гистиоцитов; регенераторные признаки в виде цепочек ядер пролиферирующих волокон вдоль сарколеммы. Спирография выявила снижение диффузионной способности легких средней степени со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. табл. 2).

На основании полученных результатов был диагностирован ПМ с антисинтеазным синдромом, острого течения. У пациентки были выявлены анти-Jo-1-антитела, все большие и малые критерии АСС по J. Solomon и соавт. (см. табл. 1) [3, 5]. Полимиозит был диагностирован согласно критериям [1] на основании клинической картины (слабость проксимальных отделов мышц тазового пояса), повышения КФК (1866 Ед/л), типичной ЭМГ-картины и характерных морфологических изменений. Интерстициальное поражение легких — по результатам КТ органов грудной клетки. Диагноз АСС подтверждался наличием малых критериев: артриты и артралгии, «рука механика», синдром Рейно, а также наличием лихорадки (в анамнезе) и поражением сердца (желудочковая экстрасистолия, тахикардия) [3, 5]. Учитывая невозможность длительного приема больной высоких доз ГКС из-за сахарного диабета II типа, а также тяжелое и быстро прогрессирующее поражение легких, было решено постепенно снизить дозу ГКС (метипред с 16 мг/сут при поступлении до 7 мг/сут к концу наблюдения через 4 мес) и назначить комбинированную терапию циклофосфаном (в/в 1000 мг

каждые 2 нед, № 6 с последующим переходом на 200 мг 1 раз в неделю в/м) и мабтерой (ритуксимаб, в/в по 500 мг каждые 2 нед, № 4). Динамика лабораторных показателей на фоне проведенной комбинированной терапии приведена в табл. 3.

На фоне приема метформина (глюкофаж) в дозе 1700 мг/сут и снижения перорального метипреда уровень сахара крови оставался нормальным, несмотря на введение в качестве премедикации 250–500 мг метилпреднизолона (солу-медрол) перед каждой инфузией мабтеры и перед введением циклофосфана. Уже после введения первых 2000 мг циклофосфана у больной отмечалась нормализация уровня КФК, ЛДГ и СРБ. Полная деплеция CD19+ -клеток (0% при N 6–19%) была достигнута после проведения 2 инфузий мабтеры по 500 мг. Через 1 мес после последнего введения мабтеры (на фоне приема 7 мг/сут метипреда и 200 мг/нед циклофосфана в/м) уровень антител к Jo-1 снизился в 4 раза, а также нормализовались значения сАНСА (см. табл. 2). Незначительное повышение уровня ЛДГ и СРБ на фоне терапии, вероятно, связано с относительно быстрым (в течение 1 мес) снижением дозы метипреда перорально (с 16 до 7 мг/сут). В дальнейшем эти показатели нормализовались без дополнительного лечения. Через 1 мес после курса комбинированной терапии при повторных ФВД и ЭМГ-исследованиях была выявлена достоверная положительная динамика: улучшились показатели ФВД (повторное исследование DLCO не проводилось по техническим причинам), увеличились значения средней амплитуды и длительности ПДЕ, исчезла спонтанная активность, что сопровождалось субъективным и объективным восстановлением силы мышц рук и ног до 5/5 баллов (см. табл. 2). Повторное КТ-исследование выявило полное восстановление картины легочного рисунка (см. рис. б, табл. 2). При этом отмечено незначительное снижение уровня IgG — с 13,9 до 7,5 г/л (N 8,0–17,0), не сопровождавшееся присоединением вторичных инфекционных осложнений.

Таблица 5. Мировой опыт использования ритуксимаба (РИ) у пациентов антисинтеазным синдромом [8–10, 12–18]

Автор	Число больных, пол (возраст, лет)	Клинические проявления АСС	Длительность наблюдения до терапии РИ	Терапия, предшествующая РИ	Схема введения РИ
J.E. Gottenberg и соавт. [8]	2				
	1 Ж (55)	ПМ + пузырьчатка	19 лет	ГХЛ, ВВИГ, МТХ	375 мг/м <sup>2</sup> № 4
	1 Ж (53)	ПМ	6 лет	МТХ, АЗА, ВВИГ	375 мг/м <sup>2</sup> № 4
O. Lambotte и соавт. [9]	1 Ж (52)	ПМ (МС 9/10), ИЗЛ (DLCO 93%)	5 лет	ПЗ, МТХ, АЗА, ВВИГ	375 мг/м <sup>2</sup> № 4
L. Brulhart и соавт. [10]	1 Ж (57)	ДМ, артрит, кожные высыпания, ИЗЛ (DLCO 72%), aRo+	10 мес	ПЗ, МТХ	1000 мг № 2
E. Vandembroucke и соавт. [12]	1 М (47)	ПМ, ИЗЛ (ЖЕЛ 2,7 л, ОФВ <sub>1</sub> 2,3 л), (+) aRo, АНФ, АЦЦП	3 мес	ПЗ, ЦФ	1000 мг № 2
F. Frikha и соавт. [13]	2				
	1 Ж (51)	ПМ ( <i>mm. psoas et deltoideus</i> CM 3/5), полиартралгия	29 мес	ПЗ, АЗА, ВВИГ, ММФ	1) 1000 мг № 2 + 1000 мг № 1 (через 6 мес)
	1 Ж (19)	ПМ ( <i>mm. psoas et deltoideus</i> CM 3/5), полиартралгия, ИЗЛ («матовое стекло» при КТ)	4 мес	ПЗ, ММФ	2) 1000 мг № 2
M. Sem и соавт. [14]	11 4 М (средний возраст 52) 7 Ж	ИЗЛ у 100%; ПМ у 4 из 10 (40%), ДМ у 6 из 10 (60%); мышечная слабость у 6 из 11 (55%); суставной синдром у 7 из 11 (64%); синдром Рейно у 5 из 11 (45%); «рука механика» у 3 из 11 (27%); 8 из 11 (73%) имели aRo+	Ме 24 (1,5–156) мес	ПЗ (n = 11), ЦФ (n = 7), АЗА (n = 4), ЦСА (n = 4), ВВИГ (n = 1), ТАК (n = 2), без цитостатиков (n = 3)	1000 мг № 2 (n = 8) 700 мг № 2 (n = 1) 375 мг/м <sup>2</sup> № 4 (n = 2)
E.M.A. Ball и соавт. [15]	1 М (37)	ПМ (CM 3/5 в сгибателях бедра), ИЗЛ	7 лет	ПЗ, АЗА, МТХ, ММФ, ЦСА, ВВИГ, ФНО- $\alpha$ -блокаторы (инфликсимаб, адалимумаб)	500 мг № 6
I. Marie и соавт. [16]	7 4 М (средний возраст 57) 3 Ж (средний возраст 47)	У всех ИЗЛ по данным КТ (Ме ФЖЕЛ 66 (35–76)%, Ме DLCO 39 (20–57)%; ПМ — у 6, ДМ — у 1 (Ме МС 57,5 (45–73) баллов из 88); артралгии/ артриты — у 5 из 7; синдром Рейно — 3 из 7; «рука механика» — у 4 из 7	Ме 12 (8–60) мес	ПЗ (n = 7), ЦФ (n = 5), АЗА (n = 7), ВВИГ (n = 5), ММФ (n = 3)	1000 мг № 2 + через 6 мес 1000 мг № 1
V. Limaye и соавт. [17]	1 Ж (32)	ДМ, «рука механика», ИЗЛ (DLCO 34%)	18 мес	ПЗ, АЗА, ВВИГ, ЦСА,	500 мг № 4
H.S. Kulkarni и соавт. [18]	1 М (59)	ИЗЛ (ОДН на фоне ИВЛ; по данным КТ прогрессирующий фиброз, по всем легочным полям «матовое стекло», увеличение ЛУ средостения, тяжелая легочная гипертензия), анти-ЕJ (+), лихорадка, «рука механика»	3 года	ПЗ, ЦФ	1000 мг № 1 + ЦФ 500 мг № 1

**Примечание.** АЗА — азатиоприн; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду; ВВИГ — в/в иммуноглобулин; ГХЛ — гидроксихлорохин; Ж — женщины; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КФК — креатинфосфокиназа; ЛУ — лимфатический узел; М — мужчины; Ме — медиана; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат; НД — нет данных;

Эффективность РИ (длительность эффекта, мес)	КФК, Ед/л до/после РИ (норма < 150)	Титр Анти-Jo-1 до/после РИ	Доза <i>per os</i> в сутки до/после РИ	Деплегия CD19+-клеток	Побочные эффекты	Срок обострения после РИ, мес
Частичный ответ (4)	252/119	+/+	20/18 мг (5 мес)	НД	Нет	4
Полный ответ, нормализация СМ (4)	1364/93	+/+	20/10 мг (к 7 мес)	НД	Нет	Нет
Значительное улучшение на 4-й мес (МС 2/10, DLCO 93%)	1360/норма	+/+	25/8 мг (через 12 мес)	НД	Нет	Нет
Полный ответ (нормализация СМ, СРБ, МРТ-картины мышц, легких по данным КТ, aRo 200/113 Ед/л)	8274/128 (через 6 мес после курса)	214/113 (норма < 20 Ед)	30 мг/7,5 мг (на 6-й мес)	82/+	Инфекция мочевых путей	8
Частичный ответ (ИЗЛ: уменьшение потребности в кислороде, при КТ «матового стекла», стабилизация фиброза, ЖЕЛ 3,56 л, ОФВ <sub>1</sub> 2,7 л; увеличение СМ; нормализация СРБ, СОЭ, ЛДГ)	450/150	+/+	30/10 мг (к 3 мес)	НД	Нет	Нет
Полный ответ (нормализация СМ, нет артралгий)	3296/норма	+/НД	60/10 мг	НД	Нет	10, после 3-го введения
Частичный ответ (СМ в норме, уменьше- ние «матового стекла» при КТ)	5051/норма		60 мг/7 мг (к 9 мес)			14, после 3-го введения
Улучшение (6): 1) По данным КТ регрессия «матового стекла» у 4 из 9 (44%) после 1 курса, еще у 1 уменьшение после 2-го курса (11%) 2) Увеличение ОФВ <sub>1</sub> ≥ 10% у 6 из 10 (60%), DLCO ≥ 15% у 3 из 9 (33%); 3) Увеличение СМ у 2 из 3 больных	>N у 5 из 10/норма у 3 из 5 (60%)	(+) у 10 из 11/(-) у 2 из 10 (20%)	Ме 20 (0–80) мг/ Ме 11,25 (0–40) мг	НД/более 90% снижение CD19+ у 7/7	1 паци- ент умер от присо- единения <i>P. Jirovecii</i> ; у 1 инфу- зионная реакция в виде эритемы	6, у 1 паци- ента
Частичный ответ после 1 курса (нормали- зация СМ), полный ответ — после 2-го курса	5600/1800/N (норма через 6 нед после 2-го курса)	+/НД	20 мг/НД (после 2-го курса — пол- ная отмена ПЗ)	НД	Нет	6
Частичный ответ через 12 мес 1) ИЗЛ: увеличение ФЖЕЛ 74 (57–108)% и DLCO 59 (49–72)%; улучшение по дан- ным КТ у 5 из 7, у 2 из 7 — без отрица- тельной динамики; 2) увеличение СМ до 79/88 (66–88) баллов; у всех исчезли кожные изменения; 3) купировался суставной синдром у 1 из 5, улучшился у 4 из 5	Ме 907 (149–21460) Ед/л/Ме 196 (35–711) Ед/л	У 100% (+) Ме 412 (77–479) Ед/мл/Ме 87 (54–316) Ед/мл	Ме 20 (7–30) мг/ Ме 9 (3–15) мг	НД/(+) у 100%	Нет	Нет
Частичный ответ (DLCO стабильное, нормализация СМ, исчезновение «руки механика»)	12000/N (через 3–6 мес после курса)	+/НД	20 мг/НД (после 3 кур- сов — пол- ная отмена ПЗ)	+	Нет	10
Положительная динамика через 1 нед (исчезновение «матового стекла», восста- новление самостоятельного дыхания)	—/—	—/—	НД/НД	НД	Нет	Нет

ОДН — острая дыхательная недостаточность; ПЗ — преднизолон; СМ — сила мышц; ТАК — такролимус; ЦСА — циклоспорин А; ЦФ — циклофосфан; aRo — антитела к Ro/SS-A; DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

### Обсуждение

АСС относится к редким состояниям и встречается в среднем у 12–19 % больных ПМ/ДМ [3, 5], что обуславливает отсутствие единых рекомендованных схем его лечения. Преднизолон (в дозе 1 мг/кг/сут) остается препаратом 1-й линии в лечении данного заболевания, обеспечивающим ремиссию в 25–68 % случаев, однако обострения болезни отмечаются у 6–43 % пациентов [1, 2]. Циклофосфамид обычно назначают в виде пульс-терапии в/в по 1 г/м<sup>2</sup> тела 1 раз в месяц, также используют азатиоприн (2,5 мг/кг/сут), метотрексат (0,3 мг/кг/сут) и циклоспорин (3 мг/кг/сут). Следует отметить, что в литературе нет данных по контролируемым исследованиям эффективности моно- или комбинированной терапии перечисленных препаратов.

Известно, что при ПМ в мышечном биоптате преобладают CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты и макрофаги, отсутствуют признаки иммунокомплексного васкулита, более характерного для ДМ [1, 9, 11, 19]. Наличие высоких титров специфических анти-Jo-1-антител, гипер-γ-глобулинемии, а также повышенный уровень В-клеточного активирующего фактора (BAFF) у пациентов с АСС в отличие от больных с идиопатическими формами ПМ/ДМ без антисинтеазных антител свидетельствует о гиперактивации В-клеточного звена иммунитета, что является точкой приложения ритуксимаба, чем и доказывается его эффективность [19, 20].

На сегодняшний день, по данным мировой литературы, имеется описание всего 28 пациентов АСС (табл. 5), которые получали ритуксимаб [8–10, 12–18]. Все пациенты, получившие ритуксимаб, имели достаточно длительный анамнез заболевания, у большинства отмечали интерстициальное поражение легких, а также резистентность к терапии ГКС, цитостатиками или комбинированному лечению (ГКС и цитостатики + внутривенный иммуноглобулин), в некоторых случаях наблюдались обострения на фоне снижения дозы пероральных ГКС.

Схемы введения ритуксимаба были стандартными (по 1000 мг каждые 2 нед № 2 или по 500 мг каждую неделю № 4). У 7 (70 %) из 10 пациентов с АСС, получавших ритуксимаб [8–10, 12, 13, 15, 17, 18] было отмечено уменьшение выраженности мышечного, суставного синдрома, а также легочных проявлений, наблюдавшиеся через 3–6 мес терапии. У всех пациентов удавалось снизить дозу ГКС до минимального уровня (5–10 мг/сут). По данным проспективного исследования I. Marie и соавт. [16], у 7 пациентов с АСС отмечалась положительная динамика со стороны легких (улучшение КТ-картины отмечено у 5 из 7 больных), а также полное восстановление мышечной силы у 2 из них (см. табл. 5).

Большинство авторов указывают на то, что несмотря на положительный эффект лечения уровень анти-Jo-1-антител оставался высоким [8–10, 12, 13].

Снижение титра анти-Jo-1 больше чем в 4 раза отмечено лишь в работе I. Marie и соавт. [16], а их полное исчезновение показано в исследовании M. Sem и соавт. [14] у 20 % больных. L. Vruhart и соавт. [10] высказали предположение о возможной корреляции между хорошей эффективностью ритуксимаба при АСС со снижением анти-Jo-1-антител и достижением деплеции В-лимфоцитов в периферической крови, что требует в дальнейшем углубленного изучения и статистического подтверждения.

В 7 из 10 исследований в среднем через полгода (от 4 до 14 мес) после последнего введения ритуксимаба на фоне снижения ГКС до низких доз наблюдался рецидив заболевания, который хорошо купировался повторным курсом ритуксимаба. F. Frikha и соавт. и I. Marie и соавт. [13, 16] независимо от того, развивались ли обострения у пациентов или нет, вводили им поддерживающие дозы ритуксимаба (1000 мг, № 1) через 6 мес, что давало или стойкий эффект [16], или отодвигало сроки развития обострения на 10–14 мес относительно последнего курса [13]. В случаях недостаточного эффекта после 1 курса терапии при проведении повторных курсов (по 2000 мг) или в поддерживающих дозах (500–1000 мг) удавалось достичь полного ответа [14, 15].

В представленном нами случае применение стандартной терапии высокими дозами ГКС было ограничено высоким риском декомпенсации сахарного диабета. Принимая во внимание острое начало болезни, быстро прогрессирующее поражение легких, частую торпидность АСС к комбинированной терапии ГКС и цитостатиками, высокий риск обострения основного заболевания на фоне вынужденного снижения дозы метипреда, мы приняли решение использовать ритуксимаб в комбинации с высокими дозами циклофосфана. Последний был выбран в качестве базисного препарата, так как известна его антифиброзная активность в отношении интерстициального заболевания легких, а также способность влиять как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет [22].

Значительное улучшение (практически полная ремиссия) у пациентки было достигнуто уже через 1 мес после проведения комбинированной терапии с применением ритуксимаба, что проявлялось 4-кратным снижением уровня анти-Jo-1-антител, практически полным исчезновением интерстициальных изменений по данным повторной МСКТ, нормализацией показателей ФВД, уровней КФК, ЛДГ, СРБ, восстановлением мышечной силы и нормализацией параметров ПДЕ с исчезновением спонтанной активности по данным игольчатой ЭМГ (см. табл. 2, 4; рисунок). В представленном случае деплеция CD19<sup>+</sup>-клеток была достигнута уже после введения 1000 мг ритуксимаба (мабтеры). Комбинация циклофосфана и ритуксимаба, по данным литературы, может быть достаточно эффективной. Так, у больного с АСС и тяжелым интер-

стициальным поражением легких, осложнившимся развитием острой дыхательной недостаточности и находившимся на ИВЛ, эта комбинация, даже с редуцированной дозой циклофосфана, уже через 1 нед после начала терапии привела к заметному улучшению с восстановлением самостоятельного дыхания и исчезновением по данным КТ участков пониженной плотности легких по типу «матового стекла» при КТ [18].

У пациентки в нашем наблюдении еще до лечения были выявлены повышенные антитела к протеиназе-3 (сANCA) методом ИФА, которые на фоне лечения пришли в рамки нормальных значений (см. табл. 2). В литературе имеются описания случаев обнаружения антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) при ДМ/ПМ [23], особенно это касается рANCA [24]. Антитела к PR-3 считаются высокоспецифичными для ANCA-ассоциированных васкулитов, в первую очередь гранулематоза Вегенера [25], однако изредка (до 3%) могут обнаруживаться и при других заболеваниях [23].

У описанной нами пациентки в конце курса комбинированного лечения наблюдался незначительный дефицит поликлонального IgG (см. табл. 2), сохранявшийся в течение месяца после окончания терапии. Нужно отметить, что как ритуксимаб, так и циклофосфан могут вызывать обратимый дефицит иммуноглобулинов [21, 25], который в данной ситуации был

обусловлен синергизмом их действия. Учитывая отсутствие у больной признаков присоединения вторичной инфекции и тенденцию к нормализации уровня IgG, необходимости заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина не было. В исследованиях L. Vrhulhart и соавт. [10] и M. Sem и соавт. [14] показано, что ритуксимаб в качестве монотерапии не влиял на уровень IgG в течение всего периода наблюдения (от 6 до 12 мес).

Переносимость терапии ритуксимабом у больных АСС обычно удовлетворительная. За исключением 1 летального исхода через 3 мес после монотерапии ритуксимабом вследствие присоединения вторичной инфекции у больного с острым течением АСС [14], лишь у 1 больного встречались неосложненная инфекция мочевых путей и синусит [10]. Тяжелых побочных реакций в литературе больше описано не было.

Таким образом, представленный нами случай успешной терапии АСС в совокупности с опытом зарубежных исследователей демонстрируют эффективность ритуксимаба в терапии этого тяжелого аутоиммунного заболевания. Однако схемы лечения, необходимость в комбинации с другими цитостатиками при обострениях, поддерживающие дозы препарата, особенно в случае монотерапии, требуют уточнения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Антелава О.А. Идиопатические воспалительные миопатии. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 502–17.
- Антелава О.А., Тарасова Г.М., Сажина Е.Г. и др. Антисинтетазный синдром — наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Совр ревматол 2009; 4:54–8.
- Solomon J., Swigris J.J., Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol 2011;37:100–9.
- Katzap E., Barilla-LaBarca M.L., Marder G. Antisynthetase syndrome. Curr Rheumatol. Rep., 2011;13:175–81.
- Антелава О.А., Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. и др. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. РМЖ 2009;21:1443.
- Labirua A., Lundberg I.E. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. Curr Opin Rheumatol 2010;22:633–8.
- Marie I., Hachulla E., Hatron P.Y. et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 2001; 28:2230–7.
- Gottenberg J.E., Guillevin L., Lambotte O. et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann. Rheum. Dis 2005;64: 913–20.
- Lambotte O., Kotb R., Maigne G. et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. J. Rheumatol 2005; 32:1369–70.
- Brulhart L., Waldburger J.M., Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:974–5.
- Берлит П. Неврология. Справочник. Пер. с нем. Под ред. А.Ю. Емельянова. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 466–71.
- Vandenbroucke E., Grutters J.C., Altenburg J. et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Rheumatol Int 2009;29:1499–502.
- Frikha F., Rigolet A., Behin A. et al. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1 antibodies: a report of two cases. Rheumatol (Oxford) 2009;48:1166–8.
- Sem M., Molberg O., Lund M.B. et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. Rheumatol (Oxford) 2009;48:968–71.
- Ball E.M.A., Savage E.M., Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. Rheumatol (Oxford) 2010; 49:1013.
- Marie I., Dominique S., Janvresse A. et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. Respir Med 2012;106:581–7.
- Limaye V., Hissaria P., Liew C.L. et al. Efficacy of rituximab in refractory antisynthetase syndrome. Intern Med J 2012;42:4–7.
- Kulkarni H.S., Aggarwal R. Successful treatment of acute respiratory failure using rituximab and cyclophosphamide as a combination immunosuppressive regimen in a ventilator-dependent patient having antisynthetase syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:A5661.
- Антелава О.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении идиопатических воспалительных миопатий. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 178–89.
- Krystufková O., Vallerskog T., Helmers S.B. et al. Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory

myopathies [abstract]. *Ann. Rheum Dis* 2009;68:836–43.

21. Engel P, Gómez-Puerta J.A., Ramos-Casals M. et al. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev* 2011;63:127–56.

22. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., Клюквина Н.Г. Базисные противовоспалительные препараты (в том числе цитотоксические препараты). *Ревматология*.

Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.

М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, 219–222.

23. Tsiveriotis K., Tsirogianni A., Pipi E. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies testing in a large cohort of unselected Greek patients. *Autoimmune Dis* 2011;626495,9. (опубликовано онлайн 3 мая 2011).

24. Haghighi A., Forghanizadeh J., Bagher Owlia M. et al. Antineutrophil

cytoplasmic antibody (ANCA) in connective tissue diseases. *J Indian Acad Clin Medic* 2005;6:216–9.

25. Schönermarck U., Lamprecht P., Csernok E. et al. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatol (Oxford)*;2001; 40:178–84.