

© Коллектив авторов, 2008

*М.Е. Лохматова, Т.А. Высоцкая, К.Л. Кондратчик,  
О.А. Тиганова, О.Ю. Муторова, Н.А. Финогенова*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИТУКСИМАБ У РЕБЕНКА С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, МДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы,  
кафедра детских болезней №1 и кафедра госпитальной педиатрии  
Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — группа заболеваний, развивающихся в результате выработки аутоантител к неизменным антигенам мембран собственных эритроцитов [1]. У детей более чем в 80% случаев встречается АИГА с неполными тепловыми агглютинами («дикого типа»), которая обычно имеет благоприятный прогноз. Однако при АИГА с холодowymi антителами полная ремиссия достигается редко, глюкокортикоиды малоэффективны, и возникает хронизация процесса с развитием неконтролируемого гемолиза. Такое течение АИГА чаще описывается у взрослых, детей младшего возраста и подростков [2]. Как правило, препаратами первой линии терапии АИГА «дикого типа» являются иммуноглобулины класса G для внутривенного введения в дозе 2–5 г/кг/курс, глюкокортикоиды в стартовой дозе 2 мг/кг по преднизолону, цитостатические препараты (циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup> 3- или 4-кратно), а также их комбинации, которые обладают иммуносупрессивным действием. После стойкой нормализации клинической картины, уровня гемоглобина, показателей ретикулоцитов и билирубина глюкокортикостероиды постепенно отменяют [3].

Относительно новым препаратом для лечения АИГА является Ритуксимаб (Мабтера). В настоящее время основанием к его применению при АИГА является отсутствие эффекта от проводимой ранее стандартной терапии. Mabthera/Мабтера (Ритуксимаб) (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.) представляет собой моноклональное химерное антитело мышь/человек, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на поверхности мембраны пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, однако отсутствует на про-В-лимфоцитах, плазматических и стволовых клетках. Мабтера синтезируется культурой клеток японского хомячка, в которую был внедрен полученный путем генной инженерии химерный ген. По структуре Ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G<sub>1</sub>, причем его молекула имеет мышьиные Fab-сегменты и человеческий Fc-сегмент. Благодаря такой структуре Мабтера способна, во-первых, запускать каскад иммунологических реакций, приводя-

щих к лизису CD20-позитивных клеток, во-вторых, даже при повторных курсах терапии Мабтера крайне редко вызывает образование антихимерных антител в организме реципиента. Ранее этот препарат был одобрен в качестве первой линии терапии В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) в комбинации с химиотерапией, поскольку CD20 экспрессируется более чем в 95% случаев В-клеточных НХЛ [4]. При АИГА Мабтера, селективно лизируя В-клетки, соответственно снижает количество аутоантител против собственных мембран эритроцитов, что дает положительный эффект при лечении АИГА. Описанные возможные осложнения у части больных не делают препарат менее значимым. Так, в 10% случаев могут отмечаться инфузионные реакции, которые проявляются главным образом лихорадкой с ознобом, гипотонией и бронхоспазмом. При повторных инфузиях побочные явления менее выражены. Мабтера, вызывая истощение В-клеток, может снижать концентрации иммуноглобулинов в сыворотке [5], что требует проведения заместительной терапии иммуноглобулином в течение года.

Ниже приводим наше собственное наблюдение. Девочка С., 11 месяцев, поступила в январе 2004 г. на 4-й день заболевания в инфекционную больницу г. Москвы с подозрением на вирусный гепатит, в связи с внезапно возникшим желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек и появлением темной мочи. При обследовании диагноз вирусных гепатитов А, В, С был исключен (анти HAV IgM, HBs-AG и анти HCV — отрицательные), в клиническом анализе крови выявлена анемия. В связи с этим ребенок был переведен в боксированное отделение Морозовской детской городской клинической больницы для дальнейшего обследования и лечения. При осмотре были выявлены симптомы интоксикации: вялость, слабость; признаки анемического синдрома: бледность, приглушенные сердечные тоны, тахикардия, а также желтушное окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек, увеличение размеров печени (+2 см от края реберной дуги по срединно-ключичной линии), пальпировался край селезенки. Моча была окрашена в розовый цвет.

Таблица 1

## Динамика показателей гемограммы больной С. при первой госпитализации

Показатели	18.01	21.01	22.01	23.01	26.01	29.01	30.01	02.02	09.02	13.02	19.02	25.02	Девочка выписана
Доза преднизолона, мг/кг	3	3	3	5	5	5	10	7	5	3	3	2,5	
Гемоглобин, г/л	38	60	52	73	65	42	42	69	96	95	106	119	124
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	2,1	1,8	1,58	2,1	2,0	1,5	1,3	1,8	2,7	2,6	3,1	3,4	3,6
ЦП	1,0	1,0	0,98	1,01	0,92	0,84	0,98	1,15	1,06	1,04	1,02	1,05	1,02
Ретикулоциты, %	20,3	4,9		4,7	23,3	16,6		24,6	24,1	16,2	16,8	7,9	3,7
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	10,3	5,8	5,9	11,4	14,1	15,3	16,6	13,6	10,2	22,3	11,2	10,0	9,1
Лимфоциты, %	42	60		43	48	51		39	49	31	37	40	52
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	300	180		84	120			46	175	520	310	272	396
СОЭ, мм/ч	20	40		26	4	4		12	8	6	5	4	4

В общем анализе крови: гемоглобин 38 г/л, эр.  $2,1 \cdot 10^{12}/л$ , цв. пок. 1,0, рет. 20,3%, тр.  $630 \cdot 10^9/л$ , л.  $10,3 \cdot 10^9/л$ , п/я 3%, с/я 50%, э 2%, лимф. 42%, мон. 1%, пл. кл. 2%, СОЭ 20 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок 66 г/л, альбумин 35 г/л, мочевины 7,4 ммоль/л, креатинин 36 мкмоль/л, билирубин непрямо 42,4 мкмоль/л, билирубин прямой 9,8 мкмоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, кальций 1,15 ммоль/л, ЩФ 549 Ед/л, АЛТ 21 Ед/л, АСТ 455 Ед/л, свободный гемоглобин 1,54 г/л.

Прямая проба Кумбса — положительная, непрямая — неспецифическая — положительная.

Иммуноглобулины сыворотки крови: IgA 50 мг% (N 21–135), IgG 1000 мг% (N 480–920), IgM 290 мг% (N 54–132).

Выявлены положительные IgG к вирусам герпеса 1-го и 2-го типа.

Анализ на антитела к эритроцитам: IgG 844 (N до 120), IgA 289 (N до 20), IgM 27 (N до 5).

Таким образом, у ребенка была диагностирована АИГА с антиэритроцитарными антителами всех трех классов и смешанным внутриклеточным и внутрисосудистым типами гемолиза. Девочке был назначен преднизолон в дозе 3 мг/кг/сут. Трижды за 1-ю неделю пребывания в стационаре проводилась заместительная терапия отмытыми эритроцитами по индивидуальному подбору. Однако каждое переливание отмытых эритроцитов сопровождалось усилением внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза: нарастанием бледности и иктеричности кожных покровов, появлением темной красной мочи, лихорадкой. Доза преднизолона была увеличена до 5 мг/кг/сут, затем на 2 дня — до 10 мг/кг/сут, с последующим постепенным снижением. Терапия преднизолоном проводилась в течение 44 дней с постепенной отменой. Помимо этого пациентке было проведено 2 курса Интраглобина (курсовая доза 1 г/кг, с 5-го по 9-й и с 13-го по 15-й дни терапии). На 44-й день терапии уровень гемоглобина восстановился и составил 124 г/л (табл. 1), девочка выписана домой. Доза преднизолона была доведена до 2 мг/кг/сут.

Через 2 недели на фоне терапии преднизолоном у ребенка отмечался повторный эпизод гемолиза. Уровень гемоглобина снизился до 64 г/л, последовала госпитализация в гематологическое отделение МДГКБ. При ос-

мотре выявлялись выраженный анемический синдром, желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых оболочек, увеличение печени (+3 см от края реберной дуги) и селезенки (+2 см от края реберной дуги), темная моча с красноватым оттенком.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 58 г/л, эр.  $1,7 \cdot 10^{12}/л$ , цв. пок. 1,02, рет. 50,6%, тр.  $340 \cdot 10^9/л$ , л.  $21 \cdot 10^9/л$ , с/я 48%, лимф. 45%, мон. 7%, СОЭ 14 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок 59 г/л, альбумины 39 г/л, билирубин прямой abs, билирубин непрямо 56,4 мкмоль/л.

Пациентке была продолжена терапия преднизолоном (2 мг/кг/сут), дополнительно — 2 курса внутривенного иммуноглобулина класса IgG — Октагама, в дозе 2 г/кг/курс. 4-кратно проводилась заместительная терапия отмытыми эритроцитами с индивидуальным подбором донора. Переливания эритроцитов сопровождалась внутриклеточным и внутрисосудистым гемолизом, после переливаний уровень гемоглобина не превышал 70 г/л (табл. 2). В связи с развитием рефрактерного течения АИГА было принято решение о проведении курса терапии Ритуксимабом. Препарат вводился трижды, с интервалом в неделю, из расчета 375 мг/кг/сут (200 мг/сут). После 3-го введения уровень гемоглобина повысился до 83 г/л. Реакции на введение Мабтеры у девочки не отмечалось, но через 5 месяцев после последнего введения препарата в сыворотке крови было выявлено снижение уровня IgA до 16 мг% (N 35–111 мг%) и IgG до 425 мг% (N 590–1165 мг%), уровень IgM оставался в норме — 60 мг% (N 36–180 мг%). Пациентке была проведена терапия внутривенным иммуноглобулином Пентаглобином — с интервалом в 2 недели по 50 мл (2,5 г) дважды. Во время 2-го переливания Пентаглобина отмечалась аллергическая реакция в виде гиперемии кожных покровов, тошноты, рвоты, купированная парентеральным введением дексаметазона и тавегила. Контроль клинического анализа крови осуществлялся 3 раза за 1-ю неделю, затем раз в неделю в течение 1,5 месяцев, далее — через 5 и 7 мес после окончания терапии. При обследовании через месяц после выписки уровень гемоглобина составлял 102–115 г/л, через 5 и 7 мес — 140–138 г/л, уровень иммуноглобулинов крови через неделю, 5 и 7 месяцев после выписки был в пределах нормы. В настоящее время девочка наблюдается у окружного

Таблица 2

## Показатели гемограммы больной С. при повторной госпитализации

Показатели	16.03	17.03	18.03	23.03	26.03	29.03	01.04	03.04	07.04	08.04	09.04	11.04	13.04	15.04	Контроль гемограммы после лечения			
Доза преднизолона, мг/кг	5	5	5	5	5	5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,25	1				
Внутривенный иммуноглобулин, г/кг	—	—	1	0,5	—	0,5	—	0,25	—	—	—	0,5	—	—				
Ритуксимаб, мг/кг	—	—	—	—	—	—	375	—	—	375	—	—	—	375				
Гемоглобин, г/л	58	50	63	126	52	72	64	53	70	61	53	62	65	69	102	115	140	138
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	1,7	1,25	1,6	1,09	1,26	1,82	1,58	1,4	1,7	1,69	1,5	1,72	1,77	1,9	3,79	4,0	5,28	5,16
ЦП	1,02	1,2			1,2				1,2					1,08				
Ретикулоциты, %	50,6	56,2			63,2				30,3					40,9				
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	21	27,9	18,6	22,0	13,5	8,5	7,3	25,3	9,9	8,1	7,7	11,0	7,7	5,2	5,4	5,5		
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	340	341	213	237	186	104	119	244	211	185	161	128	167	190	358	270	208	253
СОЭ, мм/ч	14	16			10				12					5				

гематолога и педиатра по месту жительства, посещает детский сад, состояние ребенка стабильное — эпизоды гемолиза не отмечались, уровень гемоглобина остается в пределах возрастной нормы.

Рефрактерность течения АИГА у нашей пациентки подтверждалась отсутствием клинико-лабораторной ремиссии и повторными эпизодами гемолиза на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии. Назначение Ритуксимаба ребенку с рефрактерным течением АИГА было основано на публикациях европейских исследовательских групп, показавших неоспоримую эффективность препарата в случаях рефрактерности АИГА. Среди этих исследований обращает на себя внимание публикация, исходящая из нескольких крупных клиник Италии (клиника в Павии, педиатрические клиники в Наполи, Турине, Болонне, Монце), в которых было проведено исследование действия Ритуксимаба у детей с рефрактерным течением АИГА, результаты которого опубликованы в 2003 г. В исследование были включены 13 пациентов, предварительно получивших 2 и более курсов иммуносупрессивной терапии без эффекта. 2 детей подверглись спленэктомии. Ритуксимаб применялся в дозировке 375 мг/м<sup>2</sup>, 3 введения, раз в неделю.

У 13 детей был достигнут эффект, средний уровень гемоглобина через 2 месяца после лечения Ритуксимабом составил 118 г/л (до начала исследования — 77 г/л). У 3 пациентов возник рецидив заболевания, но после повторного применения Ритуксимаба была достигнута продолжительная ремиссия [6]. В литературе также имеются сообщения других авторов об успешном применении Ритуксимаба для лечения АИГА [7, 8]. При применении Ритуксимаба достигаются быстрые и достаточно стойкие клинический и лабораторный эффекты [9], но необходимо помнить о возможности возникновения осложнений в виде анафилактических реакций, а в отдаленные сроки — снижение уровня продукции иммуноглобулинов в результате воздействия на В-лимфоциты с последующей нарастающей опасностью развития вторичных инфекций [10]. Подобные эффекты требуют динамического наблюдения за пациентом с оценкой его инфекционного статуса, клинического и биохимического анализа крови с определением уровня сывороточных иммуноглобулинов.

Литературные данные и описанный случай позволяют рассматривать Ритуксимаб в качестве эффективного препарата второй линии терапии рефрактерных форм АИГА у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по детским болезням под ред. Коколиной В.Ф., Румянцевой А.Г. Том IV «Гематология/онкология детского возраста»: М.: Медпрактика, 2006.
2. Calvo-Villas JM, Cuesta Tovar J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillen F. Delayed response to rituximab of cold agglutinin haemolytic disease. *An Med Interna*. 2006; 23 (5): 224–228.
3. Heidel F, Lipka DB, von Auer C et al. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (2): 228–233.
4. Swords R, Nolan A, Fay M et al. Treatment of refractory fludarabine induced autoimmune haemolytic with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Clin. Lab Haematol*. 2006; 28 (1): 57–59.
5. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli F. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood*, 2001; 97: 3995–3997.

6. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003; 101: 3857–3861.
7. Morselli M, Luppi M, Potenza L et al. Mixed warm and cold autoimmune hemolytic anemia: complete recovery after 2 courses of rituximab treatment. *Blood*. 2002; 99: 3478–3479.
8. van Daalen ST, van Dijken PJ, Tamminga RY, Brons PP. Rituximab instead of splenectomy in 4 children with chronic or refractory autoimmune haemolytic anaemia. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149 (42): 2324–2328.
9. Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg MS. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Am. J. Hematol*. 2005; 78 (2): 123–126.
10. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV et al. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005; 90 (9): 1273–1274.