



Успешное лечение критической тромбоцитопении у больной системной красной волчанкой

Профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
Никитина Н.М., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного
факультета Александра О.Л.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета,
д.м.н., профессор Ребров А.П.

«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»
Донецк, 4 декабря 2020

Трудности ведения больных системной красной волчанкой

- Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием, для которого характерны потеря толерантности к ядерным антигенам, нарушение активации Т- и В-лимфоцитов с дальнейшей поликлональной активацией В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела, образование иммунных комплексов, приводящих к повреждению различных органов и тканей.¹
- За последние десятилетия в лечении СКВ достигнуты большие успехи. Выживаемость больных значительно выросла: она достигла 90% через 5 лет и около 80% – через 20 лет после установления диагноза.²
- Однако проблемы, связанные с ведением больных СКВ, остаются актуальными и на современном этапе. Нередко имеются трудности в выборе тактики лечения гематологических проявлений СКВ, в преодолении рефрактерности к традиционным иммуносупрессивным методам лечения у больных с тяжелыми гематологическими нарушениями, что делает подход к терапии персонифицированным.³

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова.- М.: ГЭОТАР – Медиа, 2020.- С.113.
2. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. Am J Med 2006;119(8):700-6.
3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН 2015; 2: 169-182.

Тактика лечения при тяжелых вариантах СКВ

В настоящее время при наличии тяжелых прогностически неблагоприятных вариантов течения заболевания в лечении больных СКВ применяются:

- высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) внутрь,
- внутривенное введение ГК и циклофосфамида (ЦФ) в режиме пульс-терапии,
- использование внутривенного иммуноглобулина (ВИГ).⁴

4.Соловьев С.К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. РМЖ 2010; 11(375); 18: 748-751.

Тяжелые состояния при СКВ, требующие проведения интенсивной терапии

- Прогрессирование нефрита
- Легочные геморрагии
- Прогрессирование нейро-психических нарушений
- Выраженная тромбоцитопения
- Генерализованный васкулит

Клиническое наблюдение больной У., 1951 г.р.

Анамнез заболевания

- Больна в течении 5 мес., когда стала отмечать периодическую припухлость, утреннюю скованность в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах, плечевых, коленных и голеностопных суставах, немотивированную общую слабость, похудание.
- При амбулаторном исследовании выявлены: **умеренная тромбоцитопения – $140 \times 10^9/\text{л}$** [N (150—400)· $10^9/\text{л}$] в общем анализе крови, **положительный антинуклеарный фактор** (скрининг-тест).
- В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови патологии выявлено не было.
- От дальнейшего обследования (исследование ревматоидного фактора, определение антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, консультации ревматолога, гематолога) больная отказалась.
- Принимала нестероидные противовоспалительные препараты в виде гелей на пораженные суставы. Дважды выполнялась инъекция гидрокортизона в коленные суставы, после чего отмечала кратковременное улучшение (уменьшение общей слабости, болей и утренней скованности в суставах).

Анамнез заболевания (продолжение)

Ухудшение самочувствия в течение последнего месяца перед госпитализацией:

- Нарастание общей слабости,
- Прогрессирование неврологических проявлений (нарастающие головные боли, плаксивость, снижение памяти, учащение эпизодов замедления речи),
- Появление гематом и геморрагических высыпаний на коже туловища,
- Рецидив полиартрита,
- Появление алопеции.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: (амбулаторно)

- эритроциты $2,7 \cdot 10^{12}/л$ [N (3,5—5,7)· $10^{12}/л$],
- гемоглобин 85 г/л (N 115—160 г/л),
- тромбоциты $20 \cdot 10^9/л$ [N (150—400)· $10^9/л$],
- лейкоциты $3,5 \cdot 10^9/л$ [N (4,0—10,5)· $10^9/л$]

С учетом панцитопении с наличием выраженной тромбоцитопении в экстренном порядке госпитализирована в ревматологическое отделение государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница» (ГУЗ ОКБ) 01.2011 г.

Анамнез жизни

- Росла и развивалась нормально.
- Наследственность по линии матери отягощена по артериальной гипертензии. У матери отмечалось повышение АД с 48 лет. Причину смерти матери назвать затрудняется.
- Имела 5 беременностей, из них 2 закончились нормальными родами, 3 - медицинскими абортами. Менопауза с 50 лет.
- Артериальная гипертензия в течение 20 лет (140 и 90, 170 и 110 мм рт. ст.), прием гипотензивных препаратов непостоянный. В 56-летнем возрасте периодически наблюдалось повышение АД до 220/130 мм рт. ст., отмечалось снижение памяти после одного из гипертонических кризов (невролог не исключал перенесенный инфаркт головного мозга). В течение последних 2 лет на фоне гипотензивных препаратов АД 160 и 95 мм рт. ст.

Объективный статус

- Состояние тяжёлое. Температура 36.6 °C. Рост 165 см. Вес 89 кг. Сознание ясное. На коже туловища высыпания синюшного цвета размером 10*10 см. Лимфатические узлы не увеличены. Припухлость, болезненность, ограничение движений в пястно-фаланговых, лучезапястных, коленных суставах.
- Число дыханий 16 в 1 мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет.
- Левая граница относительной тупости сердца в пятом межреберье на 1 см влево от левой среднеключичной линии, правая — по правому краю грудины, верхняя — в третьем межреберье. Систолический шум над всеми точками сердца. Акцент II тона на аорте. ЧСС 92 уд/мин, ритм правильный. АД 160 и 95 мм рт. ст.
- Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме.
- Контактна, плаксива. Патологических рефлексов нет. Отмечается снижение памяти, нарушение когнитивных функций.

Лабораторные данные

Общий анализ крови

- эритроциты $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ [N (3,5—5,7)· $10^{12}/\text{л}$],
- гемоглобин 90 г/л (N 115—160 г/л),
- тромбоциты $22 \cdot 10^9/\text{л}$ [N (150—400)· $10^9/\text{л}$],
- лейкоциты $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [N (4,0—10,5)· $10^9/\text{л}$],
- эозинофилы 1% (N 1—5%),
- палочкоядерные 3% (N 1—6%),
- сегментоядерные 76% (N 45—70%),
- моноциты 8 % (N 2—9%),
- лимфоциты 12% (N 18—40%),
- СОЭ 38 мм/ч (N 10—12 мм/ч).

Лабораторные данные

Биохимический анализ крови:

- Общий белок 68 г/л (N 65-85 г/л),
- **Альбумины 34 г/л** (N 40-50 г/л),
- Билирубин общий 9,5 мкмоль/л (N 3,5—20,0 мкмоль/л),
- Креатинин 72 мкмоль/л (N 49—90,0 мкмоль/л),
- Глюкоза 4,6 ммоль/л (N 3,9—6,1 ммоль),
- **C-реактивный белок (СРБ) 11,2 мг/л** (N до 5,0 мг/л)
- **Холестерин 4,9 мкмоль/л** (N 3,0-4,5 мкмоль/л)

Маркеры вирусного гепатита отрицательны.

Антитела к ВИЧ не обнаружены.

Общий анализ мочи – без патологии.

Лабораторные данные

- Коагулограмма:
- Активированное частичное тромбопластиновое время 36 сек (N 24-34 сек)
- Протромбиновое время 20 сек (N 14-18 сек)
- Протромбиновый индекс 88% (N 70-120%)
- D-димер отрицательный.

Маркеры антифосфолипидного синдрома отрицательны.

Антитела к двуспиральной ДНК 170 МЕ/мл (N -до 25 МЕ/мл)

Результаты обследования

- **ЭКГ:** синусовый ритм, ЧСС 84 в мин. электрическая ось отклонена влево. ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.
- **ЭХОКГ:** Небольшая преимущественно эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка нарушена по релаксационному типу. Фракция выброса 61%. Стенки аорты , створки аортального клапана незначительно уплотнены. Систolicеское давление в легочной артерии 24 мм рт. ст.

Результаты обследования

- **МРТ головы:** МРТ–картина хронической ишемии головного мозга. Инфаркт мозга в бассейне левой хореидальной артерии. Церебральная субатрофия.
- **Консультация невролога:** Инфаркт мозга в бассейне левой хореидальной артерии неуточненного срока давности. Васкулит сосудов головного мозга. Хроническая ишемия головного мозга III стадии сложного генеза с элементами когнитивных расстройств.

Результаты обследования

- С учетом дебюта СКВ в пожилом возрасте, выраженных гематологических нарушений проведен онкопоиск – данных в пользу злокачественной опухоли не выявлено.
- **Стернальная пункция** - обнаружен нормоклеточный костный мозг с угнетенным мегакариоцитарным ростком.
- **Консультация гематолога** - убедительных данных в пользу злокачественных заболеваний крови нет.

Диагноз

- ОСН: Системная красная волчанка, острое течение, активность III, индекс активности SLEDAI 2 К 16 баллов, полиартрит, панцитопения, васкулит головного мозга, инфаркт мозга в бассейне левой хореидальной артерии неуточненного срока давности, церебральная субатрофия, хроническая ишемия головного мозга III ст. смешанного генеза с элементами когнитивных расстройств, алопеция, положительные антитела к ДНК, АНФ.
- СОП: Артериальная гипертензия III стадия, риск IV.

Индекс активности SLEDAI 2 K

- Артрит - 2 балла
- Органические мозговые синдромы (церебральный васкулит) - 8 баллов
- Алопеция – 2 балла
- Повышение уровня антител к ДНК – 2 балла
- Тромбоцитопения – 1 балл
- Лейкопения – 1 балл

Индекс активности SLEDAI 2 K составляет 16 баллов, что соответствует высокой активности СКВ.

Лечение

- Преднизолон внутрь 60-80 мг
- Преднизолон 1000 мг в режиме пульс-терапии №3
- Циклофосфамид 1000 мг в режиме пульс-терапии №1
- Внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) 75,0 в/в капельно №2
- Омепразол 20мг x 2 раза в день
- Кальций D3 x 2 раза в день
- Моноприл 10 мг x 1 раз в день
- Бисопролол 7,5 мг x 1 раз в день
- Тромбоасс 100 мг x 1 раз в день
- В/в введение тромбоконтрата по схеме из расчета 50-70 x10⁹/л тромбоцитов на 10 кг массы тела.

Оценка эффективности лечения

- На фоне применения интенсивной терапии в течение двух месяцев состояние несколько улучшилось:
- **Повысился уровень тромбоцитов до $120 \times 10^9/\text{л}$.**
- Купированы анемия, лейкопения, артрит.
- **Уменьшились когнитивные нарушения, головная боль.**
- Уменьшился титр антител к двуспиральной ДНК-60 МЕ/мл.
- Снизились острофазовые показатели: СОЭ - 19 мм/час, СРБ - 6,1 мг/л.

Последующее лечение

В связи с прогностически неблагоприятным вариантом течения СКВ (выраженная тромбоцитопения, прогрессирующий васкулит головного мозга) продолжалась программная пульс-терапия преднизолоном (ПР) 1000 мг №1, циклофосфаном 600-1000 мг №1, введение ВИГ 75,0 №1 ежемесячно (на протяжении 6 месяцев), переливание тромбоконцентрата. Доза преднизолона per os постепенно снижалась и составила 15 мг/день к 8-му месяцу лечения.

Дальнейшее течение заболевания

На протяжении последующих 3 месяцев, несмотря на активную терапию, эффект от лечения стал менее выраженным, нестойким, постепенно нарастала тромбоцитопения, общая слабость.

Уровень тромбоцитов составлял $30-70 \times 10^9/\text{л}$, иногда достигал нулевого уровня. В связи с критической тромбоцитопенией, резистентной к лечению, был использован **генно–инженерный биологический препарат ритуксимаб (РТМ) 500 мг в/в №1.**

Обсуждение

- Данное клиническое наблюдение иллюстрирует сложность лечения пациентки с СКВ, у которой в клинике преобладал гематологический синдром с торпидной к лечению тромбоцитопенией.
- При динамическом наблюдении отмечено, что на фоне лечения адекватными дозами циклофосфамида, глюкокортикоидов (внутри и в режиме пульс-терапии), применения ВИГ улучшилось общее состояние больной, снижались острофазовые (СОЭ, СРП), иммунологические показатели (антитела к ДНК), однако тромбоцитопения оставалась резистентной к лечению.

Эффективность ритуксимаба

На фоне введения РТМ, продолжения программной пульс-терапии (преднизолоном 500 мг, циклофосфамидом 400-600 мг) 1 раз в 3 месяца, приема преднизолона внутрь в дозе 10 -12,5 мг/день улучшилось качество жизни: исчезла общая слабость, уменьшились проявления церебрального васкулита. Показатели тромбоцитов в течение 12 месяцев после введения РТМ стабилизировались и составляли $110-140 \times 10^9/\text{л}$. Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, острофазовых показателей соответствовало норме.

Обсуждение

С учетом отсутствия стойкой нормализации уровня тромбоцитов на фоне программной терапии и введения ВИГ к лечению были добавлена терапия генно-инженерным биологическим препаратом РТМ. РТМ представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD-20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию субпопуляций В-клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ.^{5,6}

5. Chambers SA, Isenberg DA Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease. *Lupus* 2005;14(3):210-4.
6. Samotij D., Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019:8142368.

Обсуждение

- РТМ является перспективным средством для лечения больных СКВ, у которых стандартная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками неэффективна.⁷ РТМ с положительным эффектом применяется для лечения больных с тяжелым течением СКВ, в том числе торпидной тромбоцитопенией, на протяжении 10 лет.⁸
- Представленный клинический случай демонстрирует эффективность РТМ при лечении тяжелого гематологического синдрома у больной СКВ, резистентного к стандартной терапии.

7.Цанян М.Э., Соловьев С.К., Торгашина А.В. и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):159-168.

8. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. Lupus 2013; 22(7):664-74.

Выводы

- Критическая тромбоцитопения – одно из тяжелейших неотложных состояний, наблюдающихся при СКВ.
- Выраженная тромбоцитопения требует немедленного применения методов интенсивной терапии (введение преднизолона, циклофосфамида в режиме пульс-терапии, использования ВИГ) в сочетании с высокими дозами ГК внутрь.
- При рефрактерности к стандартным методам интенсивной терапии в случае развития критической тромбоцитопении рекомендуется использовать генно-инженерные биологические агенты, в частности, ритуксимаб.



Благодарим за
внимание!

