

Рано начавшаяся нейтропения при ревматоидном артрите обусловленная ритуксимабом: клиническое наблюдение

Муравьев Ю.В.

ORCID 0000-0001-5394-883X

Литвинова М.А.

ORCID 0000-0002-3136-2755

Лебедева В.В.

ORCID 0000-0001-8338-5441

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме. Впервые в Российской Федерации описана нейтропения, зарегистрированная у больной ревматоидным артритом через десять дней после инфузии ритуксимаба. Обсуждаются причины ее развития и низкой встречаемости, возможные последствия. Дается определение нейтропении такого типа и обосновывается необходимость проведения соответствующих исследований, направленных на улучшение мониторинга терапии ритуксимабом.

Ключевые слова: ритуксимаб, нейтропения, ревматоидный артрит, мониторинг терапии.

DOI: 10.5281/zenodo.4135160

Согласно опубликованным данным ритуксимаб (РТМ) имеет «благоприятный профиль безопасности» при ревматических заболеваниях (РЗ), однако описан ряд неблагоприятных реакций (НР), наиболее частыми из которых являются инфузионные НР, инфекции и поздно начавшаяся нейтропения (ПНН) [1-4]. Последняя наблюдается спустя 4 недели после инфузии препарата и нередко осложняется инфекцией в основном бактериальной и/или грибковой [3, 5]. Среди РЗ наиболее часто ПНН наблюдалась при гранулематозе Вегенера -23% и системной красной волчанке (СКВ) - 20%, гораздо реже при РА -3% [3]. Описаны случаи рано начавшейся нейтропении (РНН) после инфузии РТМ, но при РЗ эта НР наблюдается редко [4,6,7]. Так, у больной СКВ, с поздней стадией поражения почек, через 10 дней после инфузии 500 мг РТМ развился тяжелый сепсис на фоне снижения числа нейтрофилов до $0,6 \times 10^9$ /л, у другой больной СКВ отмечалась нейтропения ($0,7 \times 10^9$ /л) через 15 дней после первой инфузии РТМ [4]. Еще в одном исследовании, у больной СКВ через 7 дней после двух внутривенных инфузий 675 мг (375 мг/м^2) РТМ, выполненных с недельным интервалом, число лейкоцитов снизилось до $2,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилов до $2,0 \times 10^9$ /л. Спустя еще 4 дня, число лейкоцитов снизилось до $0,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилов - до $0,3 \times 10^9$ /л, и тромбоцитов - до 28×10^9 /л [8]. Сообщений о РНН у больных РА на фоне терапии РТМ пока не опубликовано, поэтому представляем клиническое наблюдение демонстрирующее РНН после введения РТМ больной РА.

Больная П., 53 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2010 года, когда был диагностирован РА и назначен: метотрексат 10 мг/нед и преднизолон 5 мг/сут. Терапию метотрексатом больная по личным соображениям не проводила, преднизолон постепенно отменила. В 2011-2017гг. лечилась нетрадиционными методами в Китае. Периодически возникающие артралгии лечила по месту жительства

внутриривенными инфузиями дексаметазона. С декабря 2018г постоянные артралгии, утренняя скованность более 1 часа, в связи с чем начала самостоятельно принимать преднизолон 5 мг/сут с незначительной положительной динамикой и в январе 2019г. госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где диагностирован серопозитивный РА с синдромом Шегрена (С-реактивный белок (СРБ) 2,1 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) 337 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) (HEP-2) 1/640 sp, антитела к двуспиральной ДНК (АТ к dsDNA) 0.1 ед, анти-Ro/SSA (0-25) 0.1 ед, анти-La/SSB (0-25) 0.1 ед, IgG (7-16 г/л) 13.9, IgM (0,4-2,3) 2.1, IgA (0,7-4 г/л) 1.7) и выполнена однократная инфузия РТМ (Ацеллбия) 1000 мг с хорошим эффектом. С июля 2019г. на фоне снижения дозы преднизолона наблюдаются распространенные артралгии, лимфаденопатия, увеличение СОЭ и повышение уровня СРБ. В иммунохимическом анализе крови и мочи от 06.08.19 - патологии не обнаружено, иммуноглобулины в пределах нормы. Консультирована гематологом, патологии не обнаружено. 03.10.2019 больная госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении состояние средней тяжести. Пальпируются периферические лимфоузлы (подчелюстные, подмышечные, паховые) овальной формы, гладкие, безболезненные, эластичной консистенции. Боль при пальпации 2-4 проксимальных межфаланговых суставов симметрично, болезненность плечевых, коленных и голеностопных суставов. В области локтевых суставов подкожные узелки. Оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 50 мм. Число болезненных суставов (ЧБС)=10, число припухших суставов (ЧПС)=0, DAS28=5.34. Общий анализ крови (ОАК) от 04.10.19: гемоглобин (Hb) 128 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы (п/я) 3%, сегментоядерные нейтрофилы (с/я) 65%, эозинофилы 6%, базофилы -, лимфоциты 22%, моноциты 4%, тромбоциты

331x10⁹/л, СОЭ по Вестергрену 11 мм/ч. Биохимический анализ крови от 04.10.19: глюкоза 4,66 ммоль/л, билирубин общий 6,3 мкмоль/л, γ -глутамилтранспептидаза 7 ед/л, щелочная фосфатаза 54 ед/л, аланинаминотрансфераза 7 ед/л, аспаргатаминотрансфераза 11,3 ед/л, креатинин 77 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 203 ед/л, холестерин 4,72 ммоль/л, общий белок 62,7 г/л, альбумин 32,5 г/л. Иммунологический анализ крови от 04.10.2019: СРБ 3,3 мг/л, АНФ (НЕР-2) 1/640. Противопоказаний к применению генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) выявлено не было, и 10.10.19 больной был введен РТМ (Мабтера) 500 мг внутривенно капельно с премедикацией солумедролом 125 мг внутривенно капельно. ОАК от 14.10.19: Нб 131 г/л, эритроциты 4,5x10¹²/л, лейкоциты 4,5x10⁹/л, п/я 2%, с/я 63%, эозинофилы 9%, базофилы -, лимфоциты 24%, моноциты 2%, тромбоциты 338x10⁹/л, СОЭ по Вестергрену 7 мм/ч. На фоне проведенной терапии отмечается положительная динамика: ЧБС 2, ЧПС 0, боль 20 мм, больная выписана 16.10.19. Учитывая склонность больной к аллергическим реакциям, рекомендовано исследование крови на иммуноглобулин Е и контроль ОАК через 1 неделю после выписки с последующей консультацией ревматолога. Спустя 10 дней выявлена выраженная лейкопения - 1,50x10⁹/л и нейтропения 0,66x10⁹/л, которая соответствует 3 степени нейтропии по стандартным критериям Национального института рака (США). По электронной почте больная передала эти показатели сотрудникам лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, получила рекомендацию отменить все препараты, кроме преднизолона, повторить ОАК и проконсультироваться у гематолога и ревматолога. 29.10.19: Нб 130 г/л, эритроциты 4,49x10¹²/л, лейкоциты 5,1x10⁹/л, п/я 2%, с/я 61%, эозинофилы 5,8%, базофилы 0,2%, лимфоциты 25,9%, моноциты 7,2%, тромбоциты 347x10⁹/л, СОЭ по Вестергрену 10 мм/ч. Таким образом, случайно обнаруженная РНН оказалась транзиторной и не потребовала специального лечения. Причинно-следственная связь этой НР с РТМ вероятная (6 баллов по шкале Наранжо) [9].

Обсуждение

Описанная нейтропения, подтвержденная общим анализом крови через десять дней после инфузии РТМ больной РА, была выявлена случайно, поскольку в рекомендациях по динамическому наблюдению больных, получающих РТМ, указано [10], что контроль общего анализа крови проводится каждые 3 мес с целью выявления ПНН. Она встречается регистрируемой приблизительно у 8% больных, которым назначают РТМ для лечения лимфомы, но редко при РА. Такие различия объясняют неоднородностью исходного состояния больных, нестабильностью существующего в литературе определения ПНН в период лечения РТМ и частотой проведения анализов крови после инфузий РТМ. Обычно ПНН наблюдается спустя более четырех недель после инфузии последней дозы РТМ. Однако общепринятого определения ее не существует, хотя ряд авторов считают ПНН таким состоянием, когда развивается необъяснимая другими причинами нейтропения 3 степени (<1,0x10⁹/л) спустя 3-4 недели после последней инфузии РТМ [11].

Другие авторы определяют ПНН как снижение уровня нейтрофилов <1,0x10⁹/л, которое возникает на 4-17 неделе после последней инфузии РТМ [12]. Поэтому нейтропии, возникшие в течение 3 недель после инфузии РТМ, следует считать РНН. Таким образом, в период применения РТМ у больных РА может развиваться еще не описанная в отечественной литературе РНН - недооцененная НР, поскольку согласно существующим отечественным рекомендациям при РА мониторинг анализов крови должен проводиться только через три месяца после инфузии препарата [13]. РНН оказалась транзиторной и не потребовала дополнительного лечения. Литературные данные подтверждают, что цитопении, индуцированные РТМ, как ранние, так и поздние, могут быть транзиторными и самоограничивающимися [3-7]. В то же время некоторые авторы сообщили об успешном применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [6,7]. Не следует забывать, что индуцированная РТМ нейтропения может быть причиной лихорадки инфекции и сепсиса [2-6].

Патофизиология нейтропии, индуцированной РТМ, остается неясной, поскольку нейтрофилы не экспрессируют CD20. Поэтому данная НР относится к типу В (идиосинক্রазия). НР типа В возникают редко, но часто приводят к тяжелым последствиям, включая смертельные исходы. Они не являются дозозависимыми, поскольку в их основе лежат индивидуальные особенности организма, нередко генетически обусловленные. Поэтому их трудно предвидеть. Обычно они не описаны до регистрации и выявляются при их обращении на рынок [14]. Все это в полной мере относится к описанной нейтропии 3 степени (<1,0x10⁹/л), развившейся у больной РА в первые три недели после последней инфузии РТМ. Данная НР может быть выявлена при еженедельном контроле числа нейтрофилов в первые три недели после инфузии РТМ.

По данным зарубежных авторов ПНН при РА наблюдается у 3% больных после введения РТМ [3]. Отечественная когорта больных РА, получающих РТМ (льготное обеспечение) состоит из 2998 человек [15]. Поэтому предположительно в течение года у 90 больных РА возникнет ПНН. Вопрос о частоте связанной с РТМ РНН пока остается открытым, что позволяет говорить о необходимости обсуждения Общероссийской общественной организацией Ассоциация ревматологов России вопроса о проведении соответствующих исследований.

Выводы. 1. Практикующим врачам следует помнить, что после инфузии РТМ больным РА возможна не только ПНН, но и РНН, которая может способствовать возникновению инфекций. Для уточнения частоты данной НР необходимы соответствующие исследования.

Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Литература:

1. Sebastiani M., Anelli M.G., Atzeni F. et al. Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(6): 508–512.
2. Terrier B., Amoura Z., Ravaud P. et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis and Rheumatism*, 2010; 62(8): 2458–66.
3. Tesfa D., Ajeganova S., Hagglund H. et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis & Rheumatism*, 2011; 63(8): 2209–14.
4. Gottenberg J.-E., Guillevin L., Lambotte O. et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005; 64(6): 913–20.
5. Besada E., Koldingsnes W., Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM*, 2012, 105 (6): 545–50.
6. Enriquez E., Borra's-Blasco J., Sirvent A.E., et al. Early onset neutropenia after rituximab in lupus nephritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2007; 25(2): 345.
7. Larrar S., Guitton C., Willems M., Bader-Meunier B. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica*, 2006; 91, supplement 8: ECR36.
8. Arroyo-Ávila M., Fred-Jiménez R.M., Vilá L.M. Early-onset neutropenia induced by rituximab in a patient with lupus nephritis and hemolytic anemia. *Case Rep Rheumatol*. 2015; 2015:616787. doi: 10.1155/2015/616787.
9. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30 (2): 239–45. doi:10.1038/clpt.1981.154. PMID 7249508.
10. Pham T., Fautrel B., Gottenberg J.E. et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. *Clinical tool guide. Rheumatic Diseases & Inflammation Group (Club Rhumatismes et Inflammation, CRI) of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR)*. *Joint Bone Spine*. 2008 ; 75 Suppl 1: S1-99. doi: 10.1016/S1297-319X (08)73620-0
11. Wolach O., O. Bairey O., Lahav V. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine*, 2010; 89(5): 308–18.
12. Cattaneo C., Spedini P, Casari S. et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma*. 2006 ; 47(6): 1013–7.
13. Российские клинические рекомендации. *Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2017. - 464 с.
14. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV. - М.: «Эхо», 2013. - 996 с.
15. Ли́ла АМ, Древа́ль РО, Шипи́цын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018; 12(3): 112–119.