

СЛУЧАЙ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНА А КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

A CASE OF SELECTIVE IMMUNOGLOBULIN A DEFICIENCY AS A COMPLICATION OF RITUXIMAB TREATMENT

O. Moskalets

Summary. The article presents a clinical case of selective IgA deficiency which gradually developed in patient with primary Sjogren's syndrome and MALT-lymphoma treated by rituximab for several years. It was associated with increased frequency of acute respiratory infections. The molecular mechanisms of secondary antibody deficiencies followed by immunosuppressive therapy are virtually unknown and are likely to be heterogenous. Assessment of serum immunoglobulin levels before rituximab and follow-up during several years after discontinuation of treatment are recommended.

Keywords: rituximab, complications, antibody deficiency, immunoglobulin A, Sjogren's syndrome, lymphoma.

Москалец Оксана Владимировна

К.м.н., доцент, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.

*М.Ф. Владимирского
6816000@mail.ru*

Аннотация. В статье представлено клиническое наблюдение селективного дефицита IgA, который постепенно развился у пациентки с болезнью Шегрена и MALT-лимфомой, получавшей в течение нескольких лет ритуксимаб. Это сопровождалось увеличением частоты острых респираторных инфекций. Механизмы развития вторичного дефицита антител вследствие иммуносупрессивной терапии фактически неизвестны и, скорее всего, гетерогенны. Перед началом терапии ритуксимабом рекомендуется определять уровень сывороточных иммуноглобулинов и продолжать наблюдение в течение нескольких лет после прекращения терапии.

Ключевые слова: ритуксимаб, осложнения, дефицит антител, иммуноглобулин А, синдром Шегрена, лимфома.

В настоящее время современную клиническую медицину трудно представить без таргетной терапии. Одним из первых препаратов, разработанных для такого использования, был ритуксимаб — моноклональное антитело к рецептору CD20, экспрессирующегося на поверхности большинства В-лимфоцитов. Сначала он применялся для лечения неходжкинских лимфом, потом был разрешен для лечения ревматоидного артрита. Имеется опыт его применения и при других хронических воспалительных ревматических заболеваниях, в частности, при болезни Шегрена. Этот препарат приводит к деплеции зрелых В-клеток на периферии (как циркулирующих, так и связанных с лимфоидной тканью). Эффект деплеции сохраняется в течение 24 недель и более. Восстановление периферического пула происходит через 6–9 мес. после окончания курса лечения [1].

До последнего времени считалось, что ритуксимаб не влияет или слабо влияет на зрелые плазматические клетки, которые продуцируют антитела [2]. Вместе с тем, в литературе стали появляться сообщения, что после лечения данным препаратом у некоторых больных впоследствии развивался дефицит антител [3–7]. Об этом феномене известно немного, нет четких инструкций по тактике ведения таких больных (кого и как лечить). Сообщается, что при одном курсе ритуксимаба время

от первого введения препарата до выявления вторичного дефицита антител составляет 1–2 г., а при неоднократных курсах оно увеличивается, в среднем, до 5 лет. [3]. Следствием дефицита антител является развитие инфекционной патологии, увеличение частоты летальных исходов [3,6,8]. Но в ряде случаев клинические проявления, свойственные данному дефекту, могут длительное время отсутствовать.

Ниже приводится собственное клиническое наблюдение, когда длительное лечение ритуксимабом привело к развитию селективного дефицита А.

Больная Х., возраст 53 года, была направлена к врачу аллергологу-иммунологу консультативно-диагностического центра для оценки состояния иммунной системы с целью решения вопроса о возможности продолжения терапии ритуксимабом. Из анамнеза: с 2006 г. отмечала боли в лучезапястных, локтевых суставах, сухость во рту, ощущение рези в глазах, в дальнейшем присоединилось нарушение чувствительности в верхних конечностях. Наблюдалась у терапевта и невролога по месту жительства. Постепенно вышеуказанные симптомы усиливались, в связи с чем была госпитализирована, установлен диагноз болезни Шегрена, осложненного MALT-лимфомой слюнных желез. Проведено лечение ритукси-

мабом 500 мг внутривенно капельно, преднизолоном 500 мг внутривенно капельно, выписана с улучшением состояния, по данным гистологии и иммуногистохимии опухолевая лимфоидная пролиферация отсутствовала. В дальнейшем наблюдалась у ревматолога, в течение 5 лет получала ритуксимаб в той же дозе 1 раз в 4 месяца, потом был длительный (около 1 г.) перерыв из-за отсутствия препарата. В 2014 г. терапию возобновили, но с сентября 2015 г. из-за частых ОРВИ, затяжных риносинуситов и выраженного снижения уровня сывороточного IgA введение ритуксимаба прекратили, в качестве базисной терапии был назначен метилпреднизолон по 4 мг через день. Через 2 года частота ОРВИ снизилась, но в связи с жалобами на нарастание сухости во рту и рези в глазах вновь стал вопрос о возобновлении лечения ритуксимабом, поэтому была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

Объективный статус. Состояние удовлетворительное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы визуально не изменены, движения сохранены в полном объеме. Дыхание в легких везикулярное, ЧДД 16 в мин., хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 80 в мин. Язык влажный, обложен у корня желтоватым налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

УЗИ слюнных желез. Диффузные незначительные изменения слюнных желез.

Биопсия слюнной железы. Признаков опухолевого роста не обнаружено.

Консультация гематолога. MALT-лимфома слюнных желез, состояние после монотерапии ритуксимабом, ремиссия. В настоящее время в специфической терапии не нуждается.

Лабораторные исследования. Общий анализ крови и мочи — без особенностей. СРБ — норма, АНФ — положительный (1:160), анти-SS-A- 91,6 ЕД/мл (норма 0–15 ЕД/мл), анти-SS-B1,4 ЕД/мл (норма 0–15 ЕД/мл). Иммунофенотипирование: CD3⁺ 82% (норма 55–85%), CD3⁺CD4⁺ 30% (норма 31–49%), CD3⁺CD8⁺ 50% (норма 19–37%), CD3⁺CD16/56⁺ 14% (норма 6–20%), CD19⁺ 5% (норма 5–19%). IgG 11,7 г/л (норма 7,5–18,0 г/л), IgM 3,3 г/л (норма 0,5–2,5 г/л), IgA 0,035 г/л (норма 0,7–4,0 г/л).

Предыдущие результаты определения содержания IgA: 2008 г. (до начала терапии ритуксимабом) — 64 МЕ/мл (норма 55–250 МЕ/мл), 2009 г. — 17 МЕ/мл, 2011 г. — 13

МЕ/мл, 2012 г. — 6 МЕ/мл, 2016 г. — 0,45 г/л (норма 0,7–4,0 г/л). Уровни IgG и IgM во всех анализах были в пределах нормы.

Обсуждение

Как показывают результаты лабораторных исследований, у данной пациентки отмечалось прогрессирующее снижение содержания IgA в процессе длительного лечения ритуксимабом. Однако следует отметить, что через год после отмены препарата (в 2016 г.) наметилась тенденция к повышению его содержания, но впоследствии развился селективный дефицит Ig A. При этом количество В-лимфоцитов было на нижней границе нормы.

Если бы не результаты предыдущих анализов, было бы логично предположить, что у пациентки уже изначально был первичный иммунодефицит в виде селективного дефицита Ig A. Как известно, данная патология в 80–90% случаев протекает бессимптомно и обычно является случайной лабораторной находкой. У остальных больных встречаются разные клинические «маски»: синопульмональные или гастроинтестинальные инфекции, аллергические заболевания, аутоиммунная патология, реже — лимфопролиферативные заболевания. По некоторым данным у этих больных выше риск неопластической трансформации [9]. В приведенном выше случае сочетание болезни Шегрена с MALT-лимфомой могло бы соответствовать диагнозу первичного иммунодефицита. Но результаты динамического наблюдения демонстрируют, что селективный дефицит IgA сформировался вторично, уже после отмены ритуксимаба, хотя его механизм не совсем ясен. Следует также отметить, что применение ритуксимаба при болезни Шегрена является предметом дискуссий, а результаты лечения весьма неоднозначны [10,11]. В частности, мало данных о долгосрочных (более 1 г.) результатах лечения ритуксимабом и результатах лечения при наличии лимфомы.

Учитывая невысокую активность болезни Шегрена, наличие стойкой ремиссии MALT-лимфомы, риск возобновления инфекционных осложнений на фоне терапии ритуксимабом и потенциальную возможность трансформации селективного дефицита IgA в общую переменную иммунную недостаточность, было рекомендовано от терапии ритуксимабом воздержаться и увеличить дозу метилпреднизолона до 4 мг ежедневно. При дальнейшем мониторинге IgA в сыворотке крови по-прежнему определялся в следовых количествах, что подтверждает необратимость изменения его продукции.

Заключение

На основании данного клинического наблюдения можно констатировать, что при терапии ритуксимабом

нельзя забывать о возможности развития гипои-
ммуноглобулинемии, в том числе и в отдаленном периоде.
Прежде чем принять решение о его назначении (а так-
же о назначении других анти-В-клеточных препаратов),

целесообразно определять исходное содержание им-
муноглобулинов в сыворотке крови и обязательно про-
водить их мониторинг даже после завершения курса
лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maloney D.G. Mechanisms of action of rituximab // *Anticancer drugs*. — 2001. — Vol.12(Suppl.2): 14. PMID:11508930.
2. De La Torre I., Leandro M.J., Valor L., Becerra E., Edwards J.C., Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetic // *Rheumatology(Oxford)*. — 2012. — Vol. 51. — № 5. — P.833–840.
3. Duraisingham S.S., Buckland M., Dempster J., Grigoriadou S., Longhurst H.J. Primary vs secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement // *PLoS One*. — 2014. — Vol.9. — № 6: e100324. <https://doi:10.1371/journal.pone.0100324>.
4. Sacco K.A., Abraham R.S. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution // *Immunotherapy*. — 2018. — Vol.10. — № 8. — P. 713–728.
5. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D.I. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infection // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. — 2013. — Vol.13. — № 2. — 106–111.
6. Makatsori M., Kiani-Alikhan S., Manson A.L., Verma N., Leandro M., Gurugama N.P., Longhurst H.J., Grigoriadou S., Buckland M., Kanfer E., Hanson S., Ibrahim M.A., Grimbacher B., Chee R., Seneviratne S.L. Hypogammaglobulinemia after rituximab treatment — incidence and outcomes // *QJM*. — 2014. — Vol.107. — № 10. — P.821–828.
7. Москалец О.В. Отсроченная гипогаммаглобулинемия при терапии ритуксимабом // *Казанский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 100. — № 2. — С. 288–294.
8. Shah S., Jaggi K., Greenberg K., Geetha D. Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Clin. Kidney J*. — 2017. — Vol. 10. — № 4. — P.470–474.
9. Москалец О.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — № 6. — С. 790–795.
10. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases // *Drug. Des. Devel. Ther.* — 2017. — Vol.11. — P. 2891–2904.
11. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A., Kroese F.G.M., Bootsma H. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome // *Clin. Immunol.* — 2017. — 82:6271. <https://doi:10.1016/j.clim.2017.05.002>

© Москалец Оксана Владимировна (6816000@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»