Применение ритуксимаба у гематологических больных с ВИЧ-инфекцией

А.В. Пивник

РЕФЕРАТ

Ритуксимаб — один из мощных препаратов, избирательно действующий на В-клетки. В случаях аутоиммунных заболеваний препарат подавляет поликлональный ответ антителами на собственные антигены. При лимфатических опухолях он избирательно действует на опухолевые В-клетки. Ритуксимаб широко используется для лечения ряда аутоиммунных заболеваний и лимфоидных опухолей. Показано успешное применение препарата у больных с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), тромботической тромбоцитопенической пурпурой Мошковица (ТТП), аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, болезнью Крона и другими заболеваниями. В обзоре приведены описания клинических наблюдений у лиц с перечисленными заболеваниями. Все пациенты инфицированы ВИЧ на разных стадиях течения заболевания. Показана эффективность применения препарата и умеренная его токсичность. Основные показатели ВИЧ-инфекции (уровень CD4 и вирусная нагрузка) не зависели от применения препарата. В целом показана положительная роль использования ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова:
ритуксимаб, ВИЧ-инфекция, ИТП, АИГА, ТТП, лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции не закончена. Число новых ВИЧ-инфицированных составляет 12 759 человек в год (2008 г.). При этом 30 % больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией находятся на последней стадии заболевания. По данным Т.Н. Ермак и соавт., в РФ число больных, умерших от СПИДа в 2008 г., составило 26 % от числа всех ВИЧ-инфицированных [1]. По данным В.В. Покровского и соавт., с 1987 по 2006 г. в России зарегистрировано 228 708 случаев ВИЧ-инфекции. В 2008 г. общее число ВИЧ-инфицированных превысило 400 000 человек [2], из них на долю внутривенных заражений при использовании психотропных средств приходится 52 %, на гетеросексуальные контакты — 34 % (2007 г.), на гомосексуальные — 0,4 % [3]. По данным Национальной программы профилактики СПИДа в США (UNAIDS — Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, объединение организаций ООН, созданное для всесторонней скоординированной борьбы в глобальном масштабе с эпидемией ВИЧ и СПИДа и ее последствиями), с начала 1980-х по 2005 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, включая 1 млн в России. Всего от ВИЧ-инфекции умерло 22 млн человек [4]. По данным Московского городского центра СПИДа (МГЦ

Медицинский центр «Генотехнология», Москва

Use of rituximab for treatment of HIV-infected patients with hematological disorders

A.V. Pivnik

ABSTRACT

Rituximab (MabThera) is one of the potent drugs with selectivity for B-cells. In autoimmune disorders, the drug suppresses polyclonal antibody response against host antigens. In lymphatic malignancies, it selectively acts on tumor B-cells. Rituximab is widely used for treatment of a number of autoimmune disorders and lymphatic malignancies. Successful use of the drug in immune thrombopocytopenic purpura (ITP), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (Moschcowitz's disease), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, and other diseases is demonstrated. This review includes case reports on the above diseases. All patients are HIV-infected at the different stages of the disease. The efficacy of the drug and moderate toxicity are described. No correlation between the main indicators of HIV-infection (CD4 count and viral load) and therapy with rituximab was noted. In general, the use of rituximab in HIV-infected patients with hematological disorders was assessed as positive.

Keywords: rituximab, HIV-infection, ITP, AIHA, TTP, lymphomas in HIV-infected patients.

Genotekhnologiya Medical Center, Moscow

Контакты: pivnik@blood.ru

Принято в печать: 14 марта 2013 г.

СПИД), количество ВИЧ-инфицированных в 2008 г. в Москве составило 40 000 человек [5]. В структуре СПИДа на долю агрессивных лимфом приходится 7 % всех летальных случаев в Москве (2004 г.) [6].

В последние годы ритуксимаб с эффектом применяется при аутоиммунных заболеваниях у взрослых и детей. Показаниями для назначения препарата служат иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) Мошковица, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и другие заболевания. Настоящий обзор посвящен анализу эффективности ритуксимаба при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях, определяющих СПИД.

СПИД — комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях жесткого CD4+ клеточного иммунодефицита (CD4+ Т-лимфопения или алимфоцитоз), вызванного ВИЧ. Ритуксимаб (Мабтера) — моноклональное антитело против антигена CD20, представленного на В-лимфоцитах крови, лимфоузлов и костного мозга. Применение ритуксимаба у лиц с аутоиммунными заболеваниями обосновано тем, что препарат вызывает длительное истощение пула В-лимфоцитов, в т. ч. предшественников плазмоцитов, продуцирующих аутоантитела к антигенам клеток различных тканей организма (эритроциты, тромбоциты, синовиальная оболочка сустава, кишечный эпителий и т. д.), что и обусловливает клиническую картину аутоиммунных заболеваний. Кроме того, ритуксимаб снижает экспрессию CD40 и CD80 на В-лимфоцитах, что тормозит активацию Т-лимфоцитов.

Ритуксимаб вводится в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 нед. — стандартная схема терапии. Большой интерес вызывает сообщение W. Barcellini и соавт., в котором ритуксимаб вводился в убывающих дозах: по 100 мг/нед. в течение первых 4 нед., затем по 10 мг/нед. еще 4 нед. и по 5 мг/нед. последующие 4 нед. с полной отменой препарата [7]. Подобная схема терапии использовалась авторами для лечения АИГА с хорошими результатами.

Самыми частыми нежелательными явлениями на введение ритуксимаба бывают фебрильные (~10 %) и анафилактоидные (~1–2 %) реакции. Для предотвращения этих реакций рекомендовано за первый час вводить не более 50 мг препарата. За 40–60 мин до начала инфузии необходимо назначать кортикостероиды (метилпреднизолон 1 мг/кг) и антигистаминные препараты. Фебрильные реакции купируются антипиретиками и не являются противопоказанием для продолжения инфузии ритуксимаба. В случае затруднения дыхания и кашля рекомендуется немедленная ингаляция β-адреностимуляторов (сальбутамол). При возникновении аллергических реакций перед следующим введением ритуксимаба помимо кортикостероидов необходима ингаляция β-адреностимуляторов и местных кортикостероидов, а также готовность к введению адреналина. Противопоказанием к продолжению лечения ритуксимабом служит развитие ангионевротического отека гортани.

РИТУКСИМАБ ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — заболевание, при котором происходит повышенная деструкция покрытых аутоантителами тромбоцитов макрофагами селезенки, костного мозга и печени. IgG-аутоантитела к мембранным антигенам тромбоцитов GPIIb–IIIa, GPIb–IX и GPIa вырабатываются поликлональными В-лимфоцитами [8–10]. ИТП протекает с разной степенью кровоточивости, носит острый или хронический характер, стандартное лечение предполагает использование кортикостероидов, возможна спленэктомия. ИТП при ВИЧ-инфекции выявляется у 10–15 % инфицированных и растет по мере снижения числа Т-лимфоцитов CD4+ [11]. ИТП не служит маркером СПИДа, т. к. встречается на всех стадиях ВИЧ-инфекции — от ранней до развернутой. Проводятся исследования по применению ритуксимаба при неопухолевых цитопениях, в т. ч. при ИТП.

В работе H.N. Ahmad и соавт. показана эффективность ритуксимаба при ВИЧ-ассоциированной ИТП у 9-летней девочки после безуспешного применения преднизолона, ежедневных переливаний тромбоцитов и противовирусной терапии [12]. Спленэктомию не выполняли. Ребенок получил курс ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2/нед. После 4 нед. терапии количество тромбоцитов увеличилось с 10 до 39 × 10^9/л, а после еще 4 нед. — до 183 × 10^9/л. Ребенок получил 3 курса ритуксимаба в течение 2 лет в связи со снижением уровня тромбоцитов и кровоизлияниями в головной мозг. При этом авторы не наблюдали каких-либо побочных эффектов терапии ритуксимабом и активации вирусной инфекции.

В исследовании R. Stasi и соавт. показана эффективность ритуксимаба у 25 пациентов с хронической ИТП: ответ получен у 52 % пациентов [13]. Не все больные отвечают на лечение, а в тех случаях, когда оно оказывается эффективным, наблюдаются различия в сроке наступления, длительности и глубине ремиссии. Резкое снижение уровня антитромбоцитарных аутоантител выявлено у пациентов с ремиссией по сравнению с пациентами с более поздним наступлением ремиссии.

N. Cooper и соавт. изучали эффективность и безопасность ритуксимаба у 57 взрослых пациентов с рефрактерной ИТП и уровнем тромбоцитов крови менее 30 × 10^9/л [11]. Эффект лечения зарегистрирован в 72 % случаев, уровень тромбоцитов повысился с 20 до 300 × 10^9/л. Длительность и полнота ремиссии коррелировали статистически значимо. Полная ремиссия отмечалась у 28 % пациентов, и нормальный уровень тромбоцитов регистрировался в течение 49 нед. (медиана) после первой инфузии (диапазон 16–136 нед.). N. Cooper и соавт. изучали данные 11 пациентов с рецидивами заболевания, получавших ритуксимаб повторно. У 8 (73 %) из них достигнута полная ремиссия. По степени и продолжительности ремиссия после повторного применения ритуксимаба не уступала эффекту первичного лечения. М.А. Волкова и Т.Е. Бялик с успехом использовали ритуксимаб в сочетании с полихимиотерапией при лечении АИГА и ИТП у больных хроническим лимфолейкозом, не инфицированных ВИЧ [14].

РИТУКСИМАБ ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) встречается редко, чаще у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:2. Пик заболеваемости ТТП приходится

на четвертое десятилетие жизни. ТТП характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, гипертермией и почечной недостаточностью. Характерно выявление деформированных эритроцитов-шистоцитов в мазках крови. Количество их увеличивается с нарастанием гемолиза. До введения плазмафереза в клиническую практику смертность пациентов с ТТП была высокой [15]. В настоящее время более 82 % пациентов с ТТП имеют шанс на выживание.

В работе C.L. Ross и соавт. показана эффективность ритуксимаба при ВИЧ-ТТП у 37-летнего мужчины с 20-летним стажем наркотической зависимости [16]. При госпитализации у пациента уровень тромбоцитов составил 11×10^9/л, гемоглобин — 54 г/л, вирусная нагрузка — 339 625 копий/мл, количество CD4 — $0{,}062 \times 10^9$/л. В 1-й день при поступлении был подтвержден диагноз приобретенной аутоиммунной ТТП на основании биохимического анализа, показавшего нулевую активность ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). На 29-й день значительно выросла вирусная нагрузка цитомегаловирусом — до 695 318 копий/мл. На 30-й день после поступления в связи с неэффективностью переливания свежезамороженной плазмы (10 л/сут) и 3-дневного цикла метилпреднизолона в пульс-режиме назначен ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2/нед. в течение 4 нед. На 49-й день уровень тромбоцитов превысил 100×10^9/л, вирусная нагрузка цитомегаловируса снизилась до 39 653 копий/мл. Переливание плазмы закончено на 65-й день. Весь период пациент находился на ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия). Уровень ADAMTS-13 вырос до 28 % на 53-й день терапии ритуксимабом.

M.W. Evans и соавт. описывают два наблюдения успешного лечения аутоиммунной ВИЧ-ТТП ритуксимабом [17]. Первая пациентка — 39-летняя женщина с хорошим ответом на переливания свежезамороженной плазмы, но с быстрым рецидивом после прекращения трансфузий. После первого введения ритуксимаба (получила 4 дозы по 375 мг/м^2/нед.) у пациентки отмечалось значительное повышение уровня тромбоцитов, и ее состояние оставалось стабильным на ВААРТ в течение 21 мес. Вторая пациентка — 50-летняя женщина, также с хорошим ответом на переливания свежезамороженной плазмы, но с рецидивом после их отмены. Перед началом терапии ритуксимабом уровень ADAMTS-13 составлял 5 %. После второй дозы ритуксимаба (получила 2 раза по 375 мг/м^2/нед.) отмечалась нормализация уровня тромбоцитов. Пациентка оставалась стабильной к 9-му месяцу наблюдения на фоне ВААРТ. У обеих пациенток нежелательных эффектов при использовании ритуксимаба не было.

Таким образом, ритуксимаб может быть эффективным при ВИЧ-ИТП и ВИЧ-ТТП, в т. ч. после безуспешного использования плазмафереза и терапии кортикостероидами.

РИТУКСИМАБ ПРИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОМАХ

ВИЧ-ассоциированные лимфомы (ВАЛ) — гетерогенная группа лимфатических опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией. Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные лимфомы. ВИЧ как этиологический фактор СПИДа прямо не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток. Нуклеотидные последовательности этого вируса не были обнаружены в клетках лимфом. Среди патогенетических механизмов лимфомогенеза при СПИДе наиболее существенными являются хроническая антигенная стимуляция, нарушения цитокиновой регуляции и инфекция герпесвирусами (вирус Эпштейна—Барр, вирус саркомы Капоши). Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по мере снижения числа Т-лимфоцитов CD4+ в крови.

ВАЛ в большинстве случаев локализуются экстранодально: в органах ЖКТ, в ЦНС (особенно часто до широкого внедрения ВААРТ), в печени, костном мозге, наружных половых органах. Первичная локализация в лимфоузлах отмечена примерно у $^1/_3$ больных. Среди специфических особенностей ВАЛ отмечается первичная локализация в серозных и ротовой полостях.

По данным J.J. Goedert и соавт., частота ВАЛ с начала эпидемии СПИДа увеличилась более чем в 100 раз у ВИЧ-инфицированных лиц в сравнении с общей популяцией [18]. В целом по частоте в мире ВАЛ являются второй опухолью и составляют 3 % онкологических заболеваний в США и до 6 % в Европе [19].

Внедрение ВААРТ (нуклеозидные/ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы проникновения) в широкую клиническую практику с 1996 г. стало революционным. Значительно увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных, уменьшилась заболеваемость и смертность от СПИД-ассоциированных инфекционных заболеваний, поэтому агрессивные лимфомы чаще становятся первым проявлением СПИДа.

По частоте нозологических форм ВАЛ распределение оказалось следующим в порядке убывания: лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), первичная ДВКЛ ЦНС, первичная лимфома серозных полостей, плазмобластная лимфома полости рта, Т-лимфомы, лимфома Ходжкина.

Антигены вируса Эпштейна—Барр с помощью иммуногистохимического метода в биоптатах опухоли выявляются при ДВКЛ (80 % случаев), ЛБ (50 %) и у 100 % больных с первичной ДВКЛ ЦНС. HHV-8 (вирус простого герпеса человека 8, HHV-8/KSHV — вирус человека, ассоциированный с саркомой Капоши) специфически связан с развитием первичной лимфомы серозных полостей. Таким образом, при снижении уровня Т-лимфоцитов CD4+, резко снижается противоопухолевый клеточный иммунитет, что приводит к развитию опухолей, субстратом которых служат В-клетки CD20+. Применение моноклональных антител анти-CD20 (ритуксимаба) при СПИД-лимфомах обосновано и дает преимущества в сочетании с химиотерапией. По данным группы изучения лимфом Национального института рака США, 21 больной с агрессивными ВИЧ-лимфомами получал курсы EPOCH с ритуксимабом по 375 мг/м^2 (1 инъекция на курс), всего 6 курсов. Несмотря на низкий исходный уровень клеток CD4+ (100/мкл), общая выживаемость составила 57 %, в аналогичной группе больных, не получавших ритуксимаб, она была 16 % [20, 21]. При лечении 93 больных ДВКЛ и 35 больных ЛБ по протоколу R-CDE (ритуксимаб в сочетании с 4-дневным введением циклофосфамида, доксорубицина, этопозида)

и одновременно проводимой ВААРТ общая 3-летняя выживаемость составила 76 % [22]. Авторы подчеркивают, что применение ВААРТ улучшает соматический статус пациентов, тем самым уменьшая токсичность цитостатических препаратов. Терапия ЛБ должна быть более жесткой по сравнению с таковой при ДВКЛ [23]. А.В. Пивник и соавт. сообщили о применении ритуксимаба при лечении агрессивных ВАЛ у 48 больных [24].

РИТУКСИМАБ ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ДВКЛ — самый частый иммуноморфологический вариант неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов. Несмотря на свою агрессивную природу, эти опухоли хорошо поддаются лечению препаратами на базе антрациклинов. Ритуксимаб является первым препаратом-антителом, испытанным для лечения гематологических опухолей. Его эффект связывают с комплемент-индуцированной цитотоксичностью и индукцией апоптоза опухолевых клеток. J.M. Ribera и соавт. сообщили о 57 больных с ВИЧ-инфекцией и ДВКЛ, получивших R-CHOP [25]. Безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 77 %, а общая — 56 %.

В работе J.A. Sparano и соавт. сравнивалась эффективность противоопухолевой терапии в двух группах [26]. В первой проводилось 4–6 курсов R-EPOCH, во второй группе после 4–6 циклов EPOCH применялся ритуксимаб в течение 6 нед. в монорежиме. Показано, что полные ремиссии достигнуты у 73 % больных в первой группе и у 55 % — во второй.

По данным K. Dunleavy и соавт., лечение короткими курсами (3–6 циклов) этопозида, преднизолона, винкристина, циклофосфамида и доксорубицина с дозированным назначением ритуксимаба (SC-EPOCH-RR) позволило увеличить показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у 33 пациентов до 84 и 68 % соответственно [27]. По данным A.O. Gang и соавт., общая 4-летняя выживаемость 159 пациентов (Danish Lymphoma Database за 2004–2009 гг.) при использовании режима R-EPOCH-14 оказалась равной 75 %. Безрецидивная 4-летняя выживаемость составила 70 % [28]. Исследовали эффективность режима DR-CHOP у 41 пациента с ВИЧ-ассоциированной ДВКЛ (средний возраст 44 года, диапазон 21–68 лет, 10 женщин), получавшего CHOP с липосомальным доксорубицином (40 мг/м^2) и ритуксимабом (375 мг/м^2) или без него. Средний уровень Т-лимфоцитов CD4+ в начале терапии составил 119/мкл (диапазон 5–1026/мкл); средний уровень РНК ВИЧ — 27 175 копий/мл. У 56 % пациентов установлена IV стадия ВИЧ. Общая выживаемость на срок 1 год составила 67 %. В исследовании A. Mazloom и соавт. у пациентов с ДВКЛ яичка, которым после 2000 г. проводились циклы R-CHOP, интратекальная химиотерапия, а также облучение области мошонки, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 86,6 и 59,3 % соответственно [29]. Это соответствует 56,3 и 51,7 % у пациентов, которым лечение проводилось с 1977 по 1999 г. по схемам на основе доксорубицина без ритуксимаба и без интратекальной терапии. Ответ на CHOP [29] составляет 75 %, а при добавлении ритуксимаба частота полных ремиссий достигла 80 % [30]. ВААРТ значительно улучшает прогноз [31]. А.В. Пивник и соавт. представили описание 9 больных с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний различными формами агрессивных лимфом полости рта и придаточных пазух носа: плазмобластной — у 4 пациентов, ДВКЛ — у 3, ЛБ — у 2. Перечисленные лимфомы характеризовались низким содержанием Т-лимфоцитов CD4+, высокой вирусной нагрузкой, коинфекцией ВИЧ и сопутствующими гепатитами С и В, агрессивным течением, исходным поражением полости рта и придаточных пазух носа, генерализацией. Лечение проводилось на фоне интермиттирующего применения ВААРТ. Использовалась модифицированная в ГНЦ РАМН (Е.Е. Звонков и соавт.) блоковая программа BFM-90 (ЛБ-М 04): предфаза и два блока АС с ритуксимабом или без него. У 3 больных получена полная ремиссия продолжительностью 6–24 мес. Неудачи в лечении обусловлены прогрессией лимфомы, тяжелым соматическим статусом, вирусными гепатитами, недостаточностью сопроводительной терапии [32].

РИТУКСИМАБ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КАСЛМАНА

Мультифокальная болезнь Каслмана (МФБК) — лимфопролиферативное заболевание с лимфаденопатией, поликлональной гаммапатией, гепатоспленомегалией, общими симптомами и плохим прогнозом. Ритуксимаб в настоящее время служит препаратом выбора для лечения ВИЧ-положительной МФБК. M.C. van Aalderen и соавт. сообщили о ВИЧ-положительном мужчине из Сомали, госпитализированном в тяжелом состоянии, с потерей массы тела, рецидивирующей лихорадкой, лимфаденопатией и спленомегалией [33]. В биоптате лимфоузла выявлены характерные гистологические признаки плазмоклеточного варианта болезни Каслмана. Уровень HHV-8 составлял 8000 копий/мл. Лечение ВААРТ, ритуксимабом и винбластином привело к полному и быстрому выздоровлению и снижению уровня HHV-8 до неопределяемого.

C. Hoffmann и соавт. также сообщают о положительном эффекте использования ритуксимаба при МФБК. [34]. R.H. Johns и соавт. получили хороший эффект при лечении ритуксимабом ВИЧ-положительной женщины с МФБК и полиорганной недостаточностью [35]. Терапию ритуксимабом сочетали с назначением циклофосфамида, доксорубицина и преднизолона. По данным M. Bower и соавт., у 20 из 21 ВИЧ-инфицированного пациента с болезнью Каслмана после применения ритуксимаба достигнута ремиссия и у 14 получен радиологический ответ [36]. Общая и безрецидивная выживаемость через 2 года терапии составила 95 и 79 % соответственно. Основным отрицательным эффектом терапии ритуксимабом была активация саркомы Капоши [37]. При лечении ритуксимабом общая выживаемость на срок 1 год составила 92 %, устойчивая ремиссия продолжительностью 1 год отмечена у 17 (71 %) из 24 пациентов [38]. Однако 3 серии клинических наблюдений пациентов с агрессивной ВИЧ-МФБК с органными поражениями показали неэффективность монотерапии ритуксимабом [39–41]. В связи с этим требуется индивидуальный подход к лечению пациентов с ВИЧ-ассоциированной МФБК.

РИТУКСИМАБ ПРИ ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ

При лимфоме из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) единого мнения по поводу оптимальной начальной терапии не

существует, особенно у пожилых пациентов, которые не являются кандидатами на интенсивные методы лечения. Современные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) включают среди других схем использование ритуксимаба с кладрибином для начала лечения ЛКЗМ. Сочетание ритуксимаба с гемцитабином и оксалиплатином (GEMOX-R) при ЛКЗМ позволило получить полный ответ у 64 % из 14 пациентов с рефрактерной (5 больных) и рецидивирующей (9 больных) формами. Общая выживаемость в течение 12 мес. составила 58 % [42]. В ретроспективном исследовании у 31 пациента с ЛКЗМ (средний возраст 67 лет), леченного ритуксимабом + кладрибин (большинство участников также получали ритуксимаб в дальнейшем), частота общего ответа составила 87 %, а у 61 % пациентов получена полная ремиссия при сроке наблюдения до 85 мес. Рецидив развился у 1 (5,3 %) из 19 пациентов с полной ремиссией (средний срок наблюдения 23 мес.) [43]. Опубликованы результаты лечения 20 больных ЛКЗМ сочетанием ритуксимаба с хлорамбуцилом в качестве терапии первой линии. Во время индукции ритуксимаб назначали в стандартной дозе в 1-й день, а затем применялся хлорамбуцил в дозе 10 мг/сут 10 последующих дней в течение 8 циклов и далее в качестве монотерапии в течение дополнительных 4 циклов. Продолжали терапию ритуксимабом каждые 2 мес. в течение 1 года. Общий ответ составил 95 %, причем у 78 % пациентов установлена молекулярная ремиссия. 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 89 %. Серьезных побочных эффектов не отмечалось [44].

РИТУКСИМАБ ПРИ ЛИМФОМЕ БЕРКИТТА

ЛБ — высокоагрессивная В-клеточная лимфома, поддающаяся интенсивной химиотерапии. Ритуксимаб применялся у 40 пациентов с ЛБ, другие 40 пациентов его не получали. В группе ритуксимаба число рецидивов составило 3 по сравнению с 13 во второй группе (без ритуксимаба), безрецидивная 3-летняя выживаемость — 74 *vs* 61 %, а 3-летняя общая выживаемость — 77 *vs* 66 % соответственно [45]. H.E. Crosswell и соавт. сообщают об успешном лечении ВИЧ-ассоциированной ЛБ у 8-летней девочки при использовании химиотерапии CHOP с ритуксимабом [46]. J.A. Rodrigo и соавт. доложили о полных ремиссиях ЛБ у 10 пациентов, получавших ритуксимаб + CODOX-M/IVAC + BAAPT [47]. K. Dunleavy и W.H. Wilson [48] сообщили об успешном применении видоизмененной схемы R-EPOCH с удвоенной дозой ритуксимаба (EPOCH-RR).

Непрерывная 96-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3 и 4-й дни:
- этопозид — 50 мг/м^2,
- винкристин — 0,4 мг/м^2,
- доксорубицин — 10 мг/м^2.

Внутривенно в течение 15 мин:
- циклофосфамид — 750 мг/м^2 в/в в 5-й день.

Внутрь:
- преднизолон — 60 мг/м^2 в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Внутривенно капельно:
- ритуксимаб — 375 мг/м^2 в 1-й и 5-й дни.

Подкожно:
- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — 300 мкг в 6–15-й дни.

Циклы возобновляются каждый 21-й день.

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Ритуксимаб представляет большую опасность при лечении больных лимфомами с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С. Доказано, что ритуксимаб может в определенных условиях значительно повышать риск вирусных инфекций. Однако этот риск трудно определить из-за различных факторов, таких как одновременное назначение иммунодепрессантов или противоопухолевых препаратов, а также основное заболевание. Повышенное число инфекций зафиксировано у пациентов, получающих длительное лечение ритуксимабом по поводу лимфомы, либо у пациентов с иммуносупрессией, вызванной как ВИЧ, так и цитостатическими препаратами. Наибольшее практическое значение имеет реактивация вирусного гепатита В вслед за введением ритуксимаба, которая может быть отсроченной и приводить к развитию острой печеночной недостаточности, в ряде случаев — фатальной.

В исследовании S.N. Pei и соавт. проанализированы данные 115 пациентов с В-клеточными лимфомами, получавших терапию ритуксимабом. Из 15 HBsAg-позитивных пациентов 5 получали ламивудин в качестве профилактики, и у них не отмечено реактивации гепатита В во время противоопухолевого лечения лимфомы. Без профилактического назначения ламивудина обострение гепатита В отмечено у 8 из 10 носителей вируса (HBV), включая один случай с летальным исходом от острой печеночной недостаточности. У 4 (4,2 %) из 95 HBsAg-негативных пациентов развился гепатит В *de novo*, 2 пациента умерли от фульминантного течения болезни. Таким образом, применение ритуксимаба может приводить к серьезным последствиям, обусловленным вирусом гепатита В, как у позитивных, так и негативных по HBsAg больных с лимфомами [49]. Однако в другой работе при ретроспективном исследовании HBV-маркеров до и после назначения ритуксимаба 261 пациенту с CD20-позитивными В-клеточными лимфомами у 5 (8,9 %) из 56 анти-HBc-позитивных пациентов наблюдалась реактивация HBV. Тогда как ни у одного из 174 анти-HBc-негативных пациентов в течение среднего периода наблюдения 24 мес. реактивации HBV не отмечено. Все 5 HBsAg-позитивных пациентов получили лечение энтекавиром с эффектом, хотя у 4 из них отмечалось умеренное повышение активности АЛТ [50]. В работе S.F. Boyle и соавт. показано увеличение вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ритуксимаб-содержащую химиотерапию по поводу лимфом [51]. У этих пациентов чаще развивалась клиника гепатита после назначения ритуксимаба, но, вероятно, не в результате реактивации вируса. Это обстоятельство не позволяет с определенностью сказать, является ли клиника гепатита маркером токсичности, следствием вирусной реактивации или других сопутствующих состояний. Несмотря на нарушенный клеточный иммунитет, у ВИЧ-положительных пациентов отмечался тот же уровень вирусной реактивации, что и у ВИЧ-отрицательных лиц.

Принято за правило не назначать ритуксимаб при выявлении антител к HBV до этиотропной терапии энтекавиром (Бараклюд). Обнаружение антител к вирусу гепатита С диктует необходимость определения вирусной нагрузки методом ПЦР. При высокой вирусной нагрузке (несколько сотен тысяч копий) и лабораторных показателях активности гепатита С (повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ)

проводится лечение рибавирином и Пегасисом (пролонгированная форма пэгинтерферона α-2a, введение 1 раз в неделю). При неотложных показаниях к проведению противоопухолевого лечения лимфомы оно осуществляется в полном объеме, поскольку угроза жизни от лимфомы выше, чем от острой печеночной недостаточности. Ритуксимаб в этих случаях также используется.

Применение ритуксимаба для лечения лимфом и аутоиммунных состояний, по данным разных авторов, связано с развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — летальным энцефалитом, вызываемым полиомавирусом JC [52]. По данным K.R. Carson и соавт., у 52 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, у 2 — с системной красной волчанкой, у 1 — с ревматоидным артритом, у 1 — с идиопатической аутоиммунной панцитопенией и у 1 — с ИТП развилась ПМЛ в результате лечения ритуксимабом [53]. Среднее время до установления диагноза ПМЛ после последнего введения ритуксимаба составило 5,5 мес. Летальный исход наблюдался у 90 % пациентов в среднем через 2 мес. после установления диагноза.

При лимфоидных вариантах лимфомы Ходжкина в не инфицированной ВИЧ популяции используют ритуксимаб. О применении ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных лимфомой Ходжкина сообщений пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ритуксимаб широко применяется в терапии ряда иммунных и онкогематологических заболеваний и демонстрирует эффективность, безопасность и минимальную токсичность. В лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с этими заболеваниями ритуксимаб может использоваться в полной мере с достаточной эффективностью и минимальной токсичностью.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Инфек. бол. 2010; 3: 19–20.

[Ermak T.N., Kravchenko A.V., Shakhgil'dyan V.I. Analiz prichin letal'nykh iskhodov bol'nykh VICh-infektsiei v Rossiiskoi Federatsii (Analysis of causes of death in patients with HIV infection in the Russian Federation). Infek. bol. 2010; 3: 19–20.]

2. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. Под ред. В.В. Покровского, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.

[Pokrovskii V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V., Yurin O.G. VICh-infektsiya. Klinika, diagnostika, lechenie. Pod red. V.V. Pokrovskogo, 2-e izd. (HIV infection. Clinical presentation, diagnostics, treatment. Ed. by V.V. Pokrovskii, 2nd ed.). M.: GEOTAR-Media, 2003.]

3. Покровский В.В. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Федеральных округах России на конец 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 6: 15–7.

[Pokrovskii V.V. Zabolevaemost' VICh-infektsiei v Federal'nykh okrugakh Rossii na konets 2008 g. (HIV infection incidence in the Federal regions of Russia by the end of 2008). Epidemiol. i infek. bol. 2009; 6: 15–7.]

4. http://data unaids.Org/publication/RC-publication/RC-pub06/jc1038-changingepidemic_en.pdf. The changing HIV/AIDS epidemic in Europe and Central Asia. 2004.

5. Покровский В.В. Распределение ВИЧ-инфицированных по основным путям заражения на территории г. Москвы за период с 2000 по 2008 г. Эпидемиол. и инфек. бол. 2009; 8: 12–4.

[Pokrovskii V.V. Raspredelenie VICh-infitsirovannykh po osnovnym putyam zarazheniya na territorii g. Moskvy za period s 2000 po 2008 g. (Distribution of HIV infection patients according to main modes of HIV transmission within the area of Moscow from 2000 to 2008). Epidemiol. i infek. bol. 2009; 8: 12–4.]

6. Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Пархоменко Ю.Г. Структура летальных исходов и патологчиеская анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. Эпидемиол. и инфек. бол. 2004; 4: 42–6.

[Tishkevich O.A., Shakhgil'dyan V.I., Parkhomenko Yu.G. Struktura letal'nykh iskhodov i patologchieskaya anatomiya u bol'nykh VICh-infektsiei v Moskve (Mortality pattern and pathologic anatomy in HIV infection patients). Epidemiol. i infek. bol. 2004; 4: 42–6.]

7. Barcellini W., Zaja F., Zaninoni A. et al. Low-Dose Rituximab In Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia: Biological Studies. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 3206.

8. Ratner L. HIV-1 associated thrombocytopenia. In: Aids Clinical Treatment Group Meeting, Washington, July 1988, pp 13–15.

9. Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C. Immunodeficiency associated thrombocytopenic purpura (IDTP). Arch. Surg. 1987; 122: 1175–8.

10. Giagounidis A.A., Anhuf J., Schneider P. et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. Eur. J. Haematol. 2002; 69: 95–100.

11. Cooper N., Stasi R., Cunningham-Rundles S. et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 2004; 125: 232–9.

12. Ahmad H.N., Ball C., Height S.E., Rees D.C. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 2004; 127: 607–8.

13. Stasi R., Pagano A., Stipa E., Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 98: 952–7.

14. Волкова М.А., Бялик Т.Е. Ритуксимаб в терапии аутоиммунных осложнений при хроническом лимфолейкозе. Гематол. и трансфузиол. 2006; 3: 11–7.

[Volkova M.A., Byalik T.E. Rituksimab v terapii autoimmunnykh oslozhnenii pri khronicheskom limfoleikoze (Rituximab treatment of autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia). Gematol. i transfuziol. 2006; 3: 11–7.]

15. Филатов Л.Б., Томилов А.Ф., Алексеева Т.А. Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов. Клин. онкогематол. 2011; 4(4): 346–55. [Filatov L.B., Tomilov A.F., Alekseeva T.A. Gemoliticheskaya anemiya, vyzvannaya fragmentatsiei eritrotsitov (Hemolytic anemia induced by erythrocyte fragmentation). Klin. onkogematol. 2011; 4(4): 346–55.]

16. Ross C.L., Hunt B.J., Wyncoll D. et al. HIV, thrombotic thrombocytopaenic purpura and rituximab in a violent noncompliant patient. Blood Coagul. Fibrinol. 2009; 20: 157–60.

17. Evans M.W., Vaughan L.B., Giffi V.S. et al. Rituximab Treatment for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Human Immunodeficiency Virus Failing Extensive Treatment with Plasma Exchange: A Report of Two Cases. AIDS Patient Care STDs 2010; 24(6): 349–52.

18. Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998; 351: 1833–9.

19. Clarke C.A., Glaser S.L. Epidemiological trends in HIV-associated lymphomas. Curr. Opin. Oncol. 2001; 13: 354–9.

20. Little R.F. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. Leuk. Lymphoma 2003; 44(3): 63–8.

21. Gerard L., Galicier L., Maillard A. et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. AIDS 2002; 30: 478–84.

22. Glaser S.L., Clarke C.A., Gulley M.L. et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Great San Francisco Bay Area, 1988–1998. Cancer 2003; 98(2): 300–9.

23. Powles T., Imami N., Nelson M. et al. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS 2002; 16: 531–620.

24. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы. Онкогематология 2007; 3: 27–37.

[Pivnik A.V., Parkhomenko Yu.G., Krivolapov Yu.A. i dr. Somaticheskie problemy VICh-meditsiny: SPID-assotsiirovannye limfomy (Somatic problems of HIV medicine: AIDS-associated lymphomas). Onkogematologiya 2007; 3: 27–37.]

25. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br. J. Haematol. 2008; 140(4): 411–9.

26. Sparano J.A., Lee J.Y., Kaplan L.D. et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2010; 115(15): 3008–16.

27. Dunleavy K., Little R.F., Pittaluga S. et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010; 115(15): 3017–24.

28. Gang A.O., Strom C., Pedersen M. et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-29. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. Ann. Oncol. 2012; 23: 147–53.

29. Mazloom A., Fowler N., Medeiros L.J. et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Leuk. Lymphoma 2010; 51(7): 1217–24.

30. Simonelli C., Zanussi S., Cinelli R. et al. Impact of concomitant antiblastic chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on human immunodeficiency virus (HIV) viremia and genotyping in HIV-infected patients with non-Hodgkin lymphoma. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 820–7.

31. Powles T., Imami N., Nelson M. et al. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS 2002; 16: 531–6.

32. Пивник А.В., Серегин Н.В., Туманова М.В. и др. Агрессивные лимфомы полости рта и придаточных пазух носа у больных СПИДом. Описание 9 случаев. Клин. онкогематол. 2009; 2(4): 349–57.

[Pivnik A.V., Seregin N.V., Tumanova M.V. i dr. Agressivnye limfomy polosti rta i pridatochnykh pazukh nosa u bol'nykh SPIDom. Opisanie 9 sluchaev (Aggressive lymphomas of oral cavity and accessory nasal sinuses in AIDS patients: 9 cases report). Klin. onkogematol. 2009; 2(4): 349–57.]

33. van Aalderen M.C., Brinkman K., van den Berk G.E., Terpstra W.E. Vinblastine, rituximab and HAART, treatment of an HIV-positive patient with multicentric Castleman's disease. Neth. J. Med. 2010; 68(2): 87–90.

34. Hoffmann C., Schmid H., Muller M. et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2011; 118: 3499–503.

35. Johns R.H., Doyle T., Lipman M.C. et al. Successful treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease and multiple organ failure with rituximab and supportive care: a case report. J. Med. Case Rep. 2010; 4: 32.

36. Bower M., Powles T., Williams S. et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. Ann. Intern. Med. 2007; 147(12): 836–9.

37. Gerard L., Berezne A., Galicier L. et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. J. Clin. Oncol. 2007; 25(22): 3350–6.

38. Bower M., Veraitch O., Szydlo R. et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2009; 113(19): 4521–4.

39. Marcelin A.-G., Aaron L., Mateus C. et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease: long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. Blood 2003; 102(8): 2786–8.

40. Neuville S., Agbalika F., Rabian C. et al. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. Am. J. Hematol. 2005; 79(4): 337–9.

41. Buchler T., Dubash S., Lee V. et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. AIDS 2008; 22(13): 1685–7.

42. Rodriguez J., Gutierrez A., Palacios A. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. Leuk. Lymphoma 2007; 48(11): 2172–8.

43. Spurgeon S.E., Pindyck T., Okada C. et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. Leuk. Lymphoma 2011; 52(8): 1488–94.

44. Sachanas S., Pangalis G.A., Vassilakopoulos T.P. et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. Leuk. Lymphoma 2011; 52(3): 387–93.

45. Barnes J.A., LaCasce A.S., Feng Y. et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann. Oncol. 2011; 22: 1859–64.

46. Crosswell H.E., Bergsagel D.J., Yost R., Lew G. Successful treatment with modified CHOP-rituximab in pediatric AIDS-related advanced stage Burkitt lymphoma. Pediatr. Blood Cancer 2008; 50(4): 883–5.

47. Rodrigo J.A., Hicks L.K., Cheung M.C. et al. HIV-Associated Burkitt Lymphoma: Good Efficacy and Tolerance of Intensive Chemotherapy Including CODOX-M/IVAC with or without Rituximab in the HAART Era. Advances in Hematology, 2012, Article ID 735392.

48. Dunleavy K., Wilson W.H. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood 2012; 119: 3245–55.

49. Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann. Hematol. 2010; 89: 255–62.

50. Matsue K., Kimura S., Takanashi Y. et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. Cancer 2010; 116(20): 4769–76.

51. Boyle S.F., Reid E.G. Viral reactivation and clinical hepatitis in patients with hepatitis C who receive rituximab as part of chemotherapy for treatment of lymphoma: A case series. ASCO Meeting Abstracts 2010; 28: e18559.

52. Carson K.R., Focosi D., Major E.O. et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Lancet Oncol. 2009; 10(8): 816–24.

53. Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009 14; 113(20): 4834–40.