

Сочетание сахарного диабета 1 типа с В-клеточной лимфомой у ребенка 12 лет: лечение ритуксимабом не влияет на течение диабета

А.В. Кияев^{1,2}, М.С. Карачева¹, К.А. Александров¹, И.О. Зайкова², Л.Г. Фечина^{1,2}, Е.В. Шориков^{1,2}, О.П. Хлебникова¹, О.В. Макарова¹

¹ГУЗ Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург (главный врач – заслуженный врач РФ, к.м.н. С.Н. Боярский)

²ГУЗ СО Центр специализированных видов медицинской помощи «НИИ Медицинские клеточные технологии», Екатеринбург (директор – д.м.н. Ш.И. Спектор)

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, В-клеточная лимфома, ритуксимаб, аутоантитела

Concurrent type 1 diabetes mellitus and B-cell lymphoma in a 12 year-old child: treatment with rituximab does not change the clinical course of diabetes

A.V. Kiyayev^{1,2}, M.S. Karacheva¹, K.A. Aleksandrov¹, I.O. Zaikova², L.G. Fechina^{1,2}, E.V. Shorikov^{1,2}, O.P. Khlebnikova¹, O.V. Makarova¹

¹№1 Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg

²Centre for Specialized Medical Aid «Research Institute of Medical Cellular Technology», Ekaterinburg

Key words: type 1 diabetes mellitus, B-cell lymphoma, rituximab, autoantibodies

В последнее десятилетие произошел значительный прогресс в понимании механизмов развития различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и сахарного диабета 1 типа (СД1), что инициировало поиск новых методов и препаратов для их лечения. При СД1 в настоящее время проводится ряд клинических исследований по применению препаратов моноклональных антител против иммунокомпетентных клеток, участвующих в патогенезе СД (анти-CD20, анти-CD3) [1]. Из опубликованных работ наибольший интерес представляют результаты, полученные Nu Ch. с соавт., которые в экспериментальном исследовании после применения ритуксимаба (анти-CD20) у 1/3 мышей линии NOD получили обратное развитие диабета [2]. Эти данные вселяют определенный оптимизм в отношении возможности успешного лечения этим препаратом манифестного СД и у людей, а также являются основанием для изучения его эффективности в клинических исследованиях. В свете этого может представлять интерес наше наблюдение о применении ритуксимаба при лечении В-клеточной лимфомы у девочки с СД длительностью 2 года.

Описание случая

Девочка 12 лет имеет СД1 в течение двух лет. Заболевание дебютировало в состоянии кетоацидоза. На фоне применения интенсифицированной схемы инсулинотерапии (Детемир 24 Ед/сут.; Аспарт 20–30 Ед/сут.) находилась в состоянии компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} – 6,5%). В течение четырех месяцев появились и прогрессировали боли в поясничной области, периодически отмечались подъемы температуры до 38°С, увеличился лимфатический узел в области нижней челюсти слева, а также группы глубоких шейных лимфатических узлов. При обследовании в нашей клинике на основании данных инструментальных методов диагностики (люмбальная пункция, костномозговая пункция, КТ, МРТ брюшной полости, радиоизотопная

сцинтиграфия костей), цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований субстрата опухоли установлен диагноз: «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, IV стадия, с поражением костного мозга, костей таза, крестца, тела LV, шейных лимфатических узлов». В течение четырех месяцев проводилась терапия по протоколу В-NHL-M-2004 (ритуксимаб вводился четырежды перед блоками №1, 2, 3, 4 в дозе 500 мг). Основные препараты, входящие в состав блоков полихимиотерапии (ПХТ) протокола В-NHL-M-2004: дексаметазон, винкристин, метотрексат, циклофосфамид, голоксан, цитозар, этопозид, адриабластин. Девочке проведено пять блоков химиотерапии с ротацией очередности курсов из-за развившейся токсичности. По согласованию с руководителем исследования протокола В-NHL-M-2004, учитывая длительный перерыв в лечении после пятого блока химиотерапии, связанной с выраженной миелотоксичностью, ассоциированной терапией ритуксимабом, хороший ответ на проведенную химиотерапию (регрессия бластов в костном мозге, регрессия мягкотканного компонента в пресакральной области), наряду с длительно сохраняющимися без динамики костно-деструктивными изменениями, решено программное лечение считать законченным (без проведения шестого блока).

Результаты изменения гормональных и иммунологических показателей (ТТГ (0,2–2,9 мМЕ/л), АТ-ТГ (0–50 МЕ/мл), АТ-ТПО (0–60 МЕ/мл) и С-пептид (0,5–3,2 нг/мл) определяли на иммунохимическом анализаторе Centaur® (Bayer, Germany); АТ-GAD (0–1 МЕ/мл) – методом ИФА (Biomerica, Germany). Данные представлены в таблице 1.

Учитывая длительно сохраняющуюся тромбоцитопению (риск развития геморрагических осложнений при многократном режиме инъекций инсулина), потенциальное изменение фармакокинетики подкожно вводимого инсулина и существенную вариабельность в питании на фоне токсич-

Таблица 1

Динамика основных лабораторных показателей						
Этап терапии (день от начала ПХТ)	HbA _{1c} %	C-пептид (НГ/мл)	AT-GAD (МЕ/мл)	ТТГ (МЕ/мл)	AT-ТГ (МЕ/мл)	AT-ТПО (МЕ/мл)
Перед 1 блоком (0)	6,5	0,01	1,33	1,65	34,2	16,9
Перед 2 блоком (20)		0,29	1,04	-	35	9,6
Перед 3 блоком (39)		0,05	1,21	-	27,7	25,7
Перед 4 блоком (66)		0,07	0	-	28,7	359,3
Перед 5 блоком (90)	6,9	0,03	0,01	0,11	16,2	207,8
После ПХТ (136)		0,06	0	3,82	32,7	350,3
После ПХТ (224)	6,3	0,00	0,06	1,94	18,2	138,2

ческого воздействия химиотерапевтических препаратов, пациентка была переведена на пролонгированную внутривенную инфузию инсулина через дозатор лекарственных веществ (ДЛВ), суммарная длительность которой составила 100 дней. Диапазон суточных доз внутривенно и подкожно вводимого инсулина, продолжительность терапии, а также количество потребляемых перорально углеводов в течение периода наблюдения представлены в таблице 2.

Обсуждение

В литературе нам не удалось найти описания случаев сочетания СД1и лимфомы. Распространенность В-клеточной лимфомы у детей в нашем регионе составляет 0,4–0,7 случаев на 100 000 детей, а СД1– 80–84 на 100 000. Таким образом, расчетная частота сочетания этих заболеваний составляет – 3–6 на 1 000 000 000, т.е. среди детского населения земного шара потенциально может быть от трех до шести таких случаев. Однако, помимо крайней редкости

подобного сочетания, наиболее интересной для нас явилась оценка течения СД на фоне и после применения ритуксимаба.

В свете полученных экспериментальных данных [2] мы надеялись на улучшение течения СД, в частности, на повышение секреторной активности β-клеток и снижение потребности в экзогенном инсулине. Эти надежды в некоторой степени были подкреплены результатами, полученными нами после первого блока ПХТ, – был зафиксирован небольшой подъем С-пептида с параллельным умеренным снижением потребности в экзогенном инсулине в течение и после второго блока (см. таблицы). Однако в дальнейшем эндогенная секреция инсулина не определялась, как и до ПХТ. Не изменилась и суточная потребность в экзогенном инсулине. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что исходно повышенный уровень антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), который свидетельствует о присутствии антигена, т.е. сохранности какого-то количества β-клеток, нормализовался после третьего блока ПХТ и сохранился таковым на про-

Таблица 2

Динамика дозы инсулина на фоне и после ПХТ				
Этапы	Дозы инсулина, Ед/кг/сутки	Способ введения	Количество ХЕ/сутки	*ДИТ, дни
До ПХТ	1,0 [0,6-1,2]	п/к	12 [6-15]	14
Ритуксимаб №1 + блок №1+ период панцитопении**	1,1 [0,6-1,3]	в/в	14,5 [7-20]	14
Ритуксимаб №2 + блок №2+ период панцитопении**	0,7 [0,5-1,5]	в/в	***5,5 [0-17,5]	20
Амбулаторный период	0,7 [0,4-0,9]	п/к	9 [5,5-14]	5
Ритуксимаб №3 + блок №3+ период панцитопении**	0,9 [0,5-4,2]	в/в	15,2 [6,5-23]	18
Амбулаторный период	1,1 [0,7-1,1]	п/к	18,2 [14-19,5]	4
Ритуксимаб №4 + блок №4+ период панцитопении**	1,0 [0,2-4,4]	в/в	12,2 [4-25]	16
Амбулаторный период	1,0 [0,5-1,1]	п/к	13 [5-17]	5
Блок №5 + период панцитопении**	0,9 [0,7-5,2]	в/в	15,5 [8-24,5]	17
Амбулаторный период	1,0 [0,5-1,2]	п/к	12 [4,5-16,5]	20
Период панцитопении**	0,8 [0,6-1,5]	в/в	10,5 [7,5-16,5]	15
Период ремиссии	1,1 [0,8-1,3]	п/к	12 [8-16]	14

*дит – длительность инсулинотерапии; **период панцитопении подразумевает проведение интенсивной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, заместительной терапии препаратами крови; ***без учета парентерального питания.

Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и диапазона [Min-Max].

тяжении всего периода наблюдения. Учитывая, что инсулиновая секреция при этом не изменилась, можно предполагать, что этот тип аутоантител не играет ключевой роли в процессах деструкции β -клеток. Однако, учитывая длительность СД (2 года) и практически полное отсутствие собственной инсулиносекреции у нашей пациентки, невозможно оценить это однозначно. Вероятно, что у пациентов с манифестным СД, сохранивших остаточную секрецию инсулина, развитие ситуации может быть другой. Более того, мы не можем утверждать, что уровень антител (АТ) к GAD нормализовался только под воздействием ритуксимаба, поскольку пациент получал комбинированную цитотоксическую терапию, обладающую выраженным иммуносупрессивным действием. Тем не менее выскажем предположение, что воздействие на это звено патогенеза СД различными иммунотерапевтическими препаратами не будет иметь ожидаемого эффекта в клинической практике.

Следует обратить внимание и на еще один лабораторный факт – появление высокого уровня АТ-ТПО после третьего блока ПХТ. В этой связи можно было бы ожидать развитие аутоиммунного тиреоидита, однако в течение пяти месяцев

наблюдения после повышения АТ-ТПО у пациентки сохраняется нормальная функция и ультразвуковая картина щитовидной железы.

Кроме этого, случай способствовал приобретению уникального опыта по использованию пролонгированной внутривенной инсулинотерапии, общая длительность которой составила 100 дней. В подборе и коррекции дозы инсулина мы опирались на основные принципы помповой терапии. Несмотря на то, что амплитуда колебаний гликемии в отдельные дни составляла от 2,3 до 19,5 ммоль/л, основной показатель компенсации диабета (HbA_{1c}) удалось сохранить в нормальных для детей с СД1 пределах – 6,9% и 6,3%, соответственно через три и шесть месяцев от начала химиотерапии. Нами не было зафиксировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии, требующей парентерального вмешательства. Тем самым мы демонстрируем, что при необходимости ограничения количества инъекций инсулина, иногда возникающей на фоне длительных, осложненных тромбоцитопенией, курсов химиотерапии в онкологической практике, использование пролонгированной внутривенной инфузии инсулина является хорошо контролируемым и достаточно эффективным методом.

Литература

1. www.clinicaltrials.gov.
2. Hu Ch., Rodriguez-Pinto D., Du W., et al. Treatment with CD20-specific antibody prevents and reverses autoimmune diabetes in mice // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117(12): P. 3857–3867.

Княев Алексей Васильевич

Карачева Мария Сергеевна

Александров Константин Александрович

Зайкова Ирина Орестовна

Фечина Лариса Геннадиевна

Шориков Егор Валерьевич

Хлебникова Ольга Павловна

Макарова Ольга Владимировна

д.м.н., Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург

E-mail: thyroend@mail.ru

врач Областной детской клинической больницы №1,
Центр детской онкологии и гематологии, Екатеринбург

врач эндокринологического отделения
Областной детской клинической больницы №1, Екатеринбург

к.м.н., врач эндокринологического отделения
Областной детской клинической больницы №1, Екатеринбург

к.м.н., Областная детская клиническая больница №1,
Центр детской онкологии и гематологии, Екатеринбург

к.м.н., Областная детская клиническая больница №1,
Центр детской онкологии и гематологии, Екатеринбург

заведующая отделением, Областная детская клиническая больница №1,
Центр детской онкологии и гематологии, Екатеринбург

врач, Областная детская клиническая больница №1,
Центр детской онкологии и гематологии, Екатеринбург