

УДК 616.72-002.77-053.8

Д.А. Кусевич,
аспирант кафедры ревматологии Института
профессионального образования ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Г.Р. Имамединова,
канд. мед. наук, доцент кафедры ревматологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Н.В. Чичасова,
д-р мед. наук, профессор кафедры ревматологии
Института профессионального образования
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Е.Л. Насонов,
д-р мед. наук, академик РАН, профессор кафедры
ревматологии Института профессионального
образования ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

D.A. Kusevich,
Postgraduate Student at the Department
of Rheumatology, I.M. Sechenov First MSMU

G.R. Imametdinova,
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
with the Department of Rheumatology,
I.M. Sechenov First MSMU

N.V. Chichasova,
Doctor of Medical Sciences, Professor with Department
of Rheumatology, I.M. Sechenov First MSMU

E.L. Nasonov,
Doctor of Medical Sciences, academician of Russian
Academy of Sciences, Professor,
Head of the Department of Rheumatology,
I.M. Sechenov First MSMU

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH MULTIPLE BASELINE ANTI-INFLAMMATORY DRUGS INTOLERANCE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Кусевич Дарья Александровна, аспирант кафедры
ревматологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А
Тел.: +7 (968) 041-73-90
e-mail: kusevich@inbox.ru
Статья поступила в редакцию: 26.12.2016
Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Darya Kusevich, Postgraduate Student at the
Department of Rheumatology, I.M. Sechenov
First MSMU
Address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russia
Tel.: +7 (968) 041-73-90
e-mail: kusevich@inbox.ru
The article received: December 26, 2016
The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. В настоящем исследовании рассматривается случай 42-летней пациентки с тяжелым вариантом ревматоидного артрита с системными проявлениями. У пациентки наблюдалось развитие туберкулезной инфекции на фоне приема генно-инженерного биологического препарата. Среди клинических симптомов в дебюте преобладали полиартрит, лихорадка, анемия. При попытке подбора базисной терапии выявлялась непереносимость (лейкопения, гриппоподобный синдром) и неэффективность схем терапии. Попытка назначения биологической терапии привела к развитию туберкулеза, длительному перерыву на курс специфического лечения. Учитывая сохраняющуюся высокую клинико-лабораторную активность, непереносимость и неэффективность предшествующей терапии и развитие туберкулезной инфекции на фоне приема препаратов группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, была инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом, препаратом с другим механизмом действия, с выраженным положительным эффектом. У больной достигнуто улучшение по классификационным критериям, а затем и клинико-лабораторная ремиссия, благодаря следованию стратегии «лечение до достижения цели». Применение высоких доз глюкокортикоидов в период планирования пациенткой беременности привело

к развитию вторичного остеопороза с спонтанными переломами костей таза и ребер, выраженной прогрессии эрозивного процесса, к деформациям мелких и крупных суставов. Особенности течения заболевания с формированием тяжелой неуклонно прогрессирующей формы ревматоидного артрита и проводимого лечения были рассмотрены с точки зрения трудности подбора терапии в период ограниченного арсенала лекарственных препаратов у врачей-ревматологов и до формирования концепции «лечение до достижения цели». Риск повторного развития туберкулезной инфекции сохраняется и требует тщательного мониторинга.

Abstract. The present study considers a care of a 42-year old female patient with a severe variant of rheumatoid arthritis and extra-articular manifestations. The debut clinical symptoms included polyarthritis, fever, and anemia. On selection of a basic therapy, intolerance (leucopenia, flu-like syndrome) and inefficiency of treatment regimen have been revealed. Administration of a genetically engineered biological drug resulted in the development of tuberculosis and the patient required a long break in the bioterapy for a specific treatment course. The use of anti-TNF agents is associated with an increased risk to tuberculosis and anti-TNF agents are stopped when active tuberculosis develops. However, discontinuation of treatment results in a flare of the underlying disease. The rituximab therapy was initiated because the clinicolaboratory activity was high. Due to the strategy "Treat to Target", the patient reached improvement by classification criteria and clinical and laboratory remission. The use of high doses of glucocorticoids during the patient's planning pregnancy led to the development of secondary osteoporosis with spontaneous fractures of pelvic bones and ribs, expressed progression of erosive process, deformations of small and large joints. Specific features of the course of disease with formation of a severe progressing form of rheumatoid arthritis and the conducted treatment were considered from the point of view of difficulty in the selection of therapy when rheumatologists had a limited arsenal of drugs. The risk of re-onset of tuberculosis infection mandates careful follow-up.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

Keywords. Rheumatoid arthritis, genetic engineering biological agents.

Ревматоидный артрит (РА) – представляет собой одно из самых тяжелых хронических заболеваний суставов. Течение заболевания характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией костной и хрящевой тканей, широким спектром внесуставных проявлений. Основные проявления РА отражают его активность, выраженность деструкции суставов и функциональное состояние больных. Контроль за активностью РА и эффективностью терапии осуществляется с использованием индекса активности DAS28 (disease activity score), в котором учитываются СОЭ, число болезненных и припухших суставов (счет 28 суставов), а также оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Основным патогенетическим компонентом лечения РА являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и, при отсутствии противопоказаний, они должны быть назначены как можно раньше каждому пациенту с этим диагнозом. Таким образом мы стремимся попасть в так называемое терапевтическое окно [1].

По данным литературы, у 15–25% больных последовательно назначаемые БПВП не приводят к выраженному эффекту (хороший эффект по критериям EULAR или более чем 50%-ное улучшение по критериям ACR) либо приводят к возникновению нежелательных реакций (НР) с последующей отменой БПВП [2]. На сегодняшний день эти пациенты составляют самую тяжелую когорту больных с длительным течением заболевания, которым не проводилась или было невозможным назначение адекватной терапии в дебюте, что привело к формированию тяжелого варианта течения РА, характери-

зующегося необратимой деструкцией, приводящей к стойкой утрате функционального класса и инвалидизации больных [3]. В соответствии с действующими рекомендациями [4] при неэффективности двух последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее использование других препаратов этой группы не приводит к развитию положительного эффекта.

Таким образом, до появления в арсенале ревматологов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) приходилось использовать симптоматическую терапию и комбинации БПВП, что приводило к высокой частоте развития НР.

В начале 2000-х гг. произошел прорыв в лечении ревматических заболеваний благодаря созданию ГИБП. Одним из первых зарегистрированных в России был препарат инфликсимаб (2003 г.). Его открытие позволило оптимизировать лечение больных РА, дало возможность подавить клинико-лабораторную активность и рентгенологическое прогрессирование эрозивного артрита до минимальных или достичь ремиссии заболевания. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы 5 препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α): инфликсимаб, адалимумаб (2005 г.), цертолизумаб пэгол (2010 г.), голимумаб (2012 г.), этанерцепт (2010 г.), препарат ритуксимаб, связывающий CD20 (2006 г.), ингибитор растворимых мембранных рецепторов к интерлейкину-6 – тоцилизумаб (2009 г.) и абатацепт (2009 г.), ингибирующий активацию Т-клеток. Все эти препараты продемонстрировали высокую эффективность у больных с недостаточным эффектом БПВП,

включая «золотой стандарт» терапии ревматоидного артрита – метотрексат [5; 6].

Ингибиторы ФНО- α являются препаратами таргетной терапии РА, обладающими высокой эффективностью, однако по данным регистров различных стран риск развития туберкулеза (ТБ) на фоне терапии ингибиторами ФНО- α находится в прямой связи с числом больных-бактериовыделителей в популяции и распространенностью латентной туберкулезной инфекции [7]. Этот риск увеличивается при терапии ГК. По данным некоторых исследований максимальный риск отмечается в первые 6 месяцев лечения ГИБП [8], поэтому и скрининг на эту инфекцию обязателен как до, так и в процессе лечения. Цертолизумаб пэгол обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет особенностей структуры: цертолизумаб пэгол представляет собой Fab-фрагменты молекулы гуманизированного антитела к ФНО- α , соединенные с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Роль ПЭГ заключается в замедлении выведения цертолизумаб пэгол из организма, благодаря чему достигается торможение высвобождения ИЛ-1 β из моноцитов (сильнее, чем у других и-ФНО- α) [9]. Однако в Обновленном консенсусе EULAR по терапии ГИБП 2008 г. [5] указано, что риск развития активного (или реактивация латентного) ТБ отмечен при применении всех ингибиторов ФНО- α , таким образом различия в частоте развития ТБ при использовании ингибиторов ФНО- α не столь значимы, чтобы можно было выбрать один из них при наличии факторов риска развития или активации ТБ.

Менее опасным в отношении развития активного ТБ препаратом является ритуксимаб. Несмотря на выраженную деплецию В-клеток, лежащую в основе механизма действия, зарегистрированы

единичные случаи активного ТБ на фоне длительного лечения РТМ [10]. В соответствии с действующими зарегистрированными показаниями, ритуксимаб разрешен к применению у пациентов с РА, у которых зарегистрирован неадекватный ответ или непереносимость одного и более ингибиторов ФНО- α [4; 11]. В настоящее время считается, что полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения ГИБП невозможно, поскольку это напрямую обусловлено механизмом действия этих препаратов. Неотъемлемую часть программы применения ГИБП составляют мероприятия по снижению риска развития ТБ: при отборе пациентов для терапии ГИБП проводится обязательный скрининг для исключения возможной латентной или клинически стертой инфекции и постоянное наблюдение больных для выявления случаев активации или развития активного ТБ. При необходимости проводится курс специфического лечения, вплоть до хирургического [9; 15].

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее достижение клинико-лабораторной ремиссии РА по критериям EULAR на фоне терапии ритуксимабом у пациентки с РА, ранее получавшей стандартную терапию БПВП и ГИБП.

Пациентка, 42 года. Болеет ревматоидным артритом с июня 1997 г. Течение заболевания характеризовалось высокой клинико-лабораторной активностью, быстрой генерализацией суставного синдрома и прогрессированием эрозивного процесса. С июля 1997 по ноябрь 2000 г. проводились попытки назначения БПВП (хлорбутин, ауропан, метотрексат), включая комбинации (метотрексат, ауропан, сульфасалазин, плаквенил, азатиоприн), длительный прием системных ГК (преднизолон 5–7,5 мг/сут), были безуспешны вследствие неэффективности и/или непереносимости. Отмена



Рис. 1. Рентгенограмма кистей. Ульнарная девиация, подвывихи пястно-фаланговых суставов, уменьшение высоты костей запястий, анкилоз межзапястных суставов, II пястно-фалангового сустава слева



Рис. 2. Рентгенограмма таза. Консолидированные переломы седалищной кости, ветви лонной кости справа

терапии была обусловлена отсутствием эффекта или непереносимостью (лейкопенией, частыми рецидивирующими интеркуррентными инфекциями), что приводило к сохранению высокой активности (СОЭ 40 мм/ч, РФ 1/320).

С июня 2001 г. начаты сеансы плазмафереза с последующим введением 250 мг метипреда и 40 мг метотрексата, который затем отменен в связи с плохой переносимостью. Последующий перерыв в назначении БПВП в том числе был обусловлен желанием пациентки забеременеть. Синхронная интенсивная терапия продолжалась с введением 500 мг метипреда ежемесячно до августа 2002 г. Эта тактика не дала стойкого положительного эффекта и сопровождалась нарастанием деструкции мелких и крупных суставов, развитием системного остеопороза со спонтанными переломами.

В 2005–2006 гг. пациентка получала ГИБП в рамках клинического исследования ингибитора ФНО- α (цертолизумаб пэгол), который был отменен в связи с развитием через 10 месяцев от начала терапии ТБ. В ноябре 2010 г. после курса специфического лечения инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг, с положительным эффектом: уменьшение утренней скованности, количества болезненных и припухших суставов, исчезновение ревматоидных узелков. Клиническое улучшение сохранялось в течение 10 месяцев, с последующим усилением клинико-лабораторной активности. Инфузии ритуксимаба проводились каждые 8–12 месяцев по настоящее время, с перерывом в 2011–2012 гг. на курс превентивной противотуберкулезной терапии. Учитывая наличие тяжелого остеопороза, проводились инфузии акласты 5 мг/год. За время наблюдения лечение ритуксимабом привело к полному исчезновению утренней скованности, проявлений активности воспалительного процесса, лабораторные показатели минимальные. По данным на ноябрь 2015 г. DAS28 соответствует ремиссии (<2,6).

Описанный случай, с одной стороны, интересен развитием выраженного и быстрого терапевтического эффекта ритуксимаба в комбинации с низкими дозами ГК, у пациентки с тяжелым вариантом РА, факторами неблагоприятного прогноза, резистентностью к БПВП. В результате 19-летнего течения заболевания у больной развилась выраженная деструкция мелких суставов (IV стадия по Штейнброкеру), вторичный системный остеопороз со спонтанными переломами костей таза (рис. 1, 2). Однако, благодаря тщательному контролю терапии и активного ведения пациентки в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», удалось добиться клинико-лабораторной ремиссии, сохранения способности к самообслуживанию и профессиональной деятельности (ФК II).

Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА является основной задачей ревматологов [12; 13]. В настоящее время общепризнана необходимость достижения при РА клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T). Это отражено в международных и отечественных клинических рекомендациях [4; 14]. Назначение ГИБП требует тщательного скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции.

Недостаточная эффективность БПВП в терапии ревматоидного артрита (прогрессирование деструктивного артрита, сохранение внесуставных проявлений, появление НР) диктует необходимость коррекции терапии: увеличение дозы БПВП и присоединение ГИБП в рамках концепции «Лечение до достижения цели». Длительная монотерапия симптоматическими препаратами: частые внутрисуставные или внутривенные введения ГК при отсутствии достаточного и стабильного эффекта БПВП способствуют развитию тяжелой, постоянно прогрессирующей формы РА. Эти мероприятия могут быть только дополнением к лечению БПВП, но не альтернативной схемой терапии.

Список литературы

1. Quinn M.A., Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21; Suppl 31: 154–157.
2. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 48(2): 30–36. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413. [Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Imametdinova G.R., Igoalkina E.V., Nasonov E.L. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2010; 48(2): 30–36. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413 (in Russian).]
3. Goecor-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomised, controlled trial. *Arthr. Rheum.* 2005; 52: 3381–3390.
4. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53(5s): 1–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., Lukina G.V.,

- Zhilyaev E.V., Amirdzhanova V.N., Muraviyov Y.V., Tchichasova N.V. Project: Recommendations on Treatment of Rheumatoid Arthritis Developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(5s): 1–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17 (in Russian).]
5. Насонов Е.Л. (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013: 552.
[Nasonov E.L. (ed.). Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 552 (in Russian).]
 6. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl II): i2–i45; Smolen J., Van der Heijde D.M., StClair E.W. et al. Prediction of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from ASPIRE trial. *Arthr. Rheum.* 2006; 54: 702–710.
 7. Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement II. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1185–1206.
 8. Dixon W.G., Symmons P.M., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthr. Rheum.* 2007; 56: 2904–2986.
 9. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. 2013. Режим доступа: <http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf> (дата обращения: 05.12.2016).
[Recommendations about screening and monitoring of a tubercular infection at the patients receiving genetically engineered biological preparations. 2013. Available at: <http://www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf> (accessed December 5, 2016) (in Russian).]
 10. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(3): 322–330.
[Belov B.S. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3): 322–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-322-330> (in Russian).]
 11. Насонов Е.Л. (ред.). Анти-B-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Моногр. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012: 344.
[Nasonov E.L. (ed.). Anti-B-cell therapy. Focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS; 2012: 344 (in Russian).]
 12. Сатыбалдыев А.М., Каратеев Д.Е. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры. *Современная ревматология*. 2014; 8(1): 83–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84.
[Satybaldyev A.M., Karateev D.E. International practice of rheumatoid arthritis registries. Foreign registries. *Modern Rheumatology J.* 2014; 8(1): 83–84 DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84 (in Russian).]
 13. Radner H., Dixon W., Hyrich K., Askling J. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers. *Arthritis Care Res.* 2015 Apr 17. DOI: 10/1002/acr.22602.
 14. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; May 12. PII: annrheumdis-2015-207524. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
 15. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Сеченовский вестник*. 2012; 2(8): 15–23.
[Ots O.N., Agkatsev T.V., Perel'man M.I. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis with mycobacterium resistance to drugs. *Sechenovskiy Vestnik*. 2012; 2(8): 15–23 (in Russian).]