

# Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (описание случая)

Башкова И.Б.<sup>1</sup>, Мадянов И.В.<sup>2</sup>, Шостак М.С.<sup>3</sup>, Прокопьева Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия; <sup>2</sup>БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР, Чебоксары, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>428015, Чебоксары, Московский проспект, 15; <sup>2</sup>428018, Чебоксары, Московский проспект, 9; <sup>3</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>1</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia; <sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015; <sup>2</sup>9, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428018; <sup>3</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

**Контакты:** Инна Борисовна Башкова; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Contact:** Inna Bashkova; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

Поступила 11.01.18

При лечении ревматоидного артрита (РА) ритуксимабом (РТМ) возможны различные неблагоприятные реакции, среди которых особое место занимает прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Заболевание обусловлено активацией оппортунистической вирусной (JC-вирус) инфекции на фоне ослабления клеточного иммунитета, что приводит к массивной демиелинизации структур головного мозга. В статье описан клинический случай применения РТМ у пациентки с РА с системными проявлениями. Это лечение было эффективно в течение двух лет, но после последнего (четвертого) курса инфузий наблюдалось развитие многоочагового поражения головного мозга, характерного для ПМЛ. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, которые сопровождаются сходными изменениями головного мозга, позволила авторам рассматривать ПМЛ как наиболее вероятный диагноз у данной пациентки, несмотря на отрицательный результат определения в ликворе и крови ДНК JC-вируса.

Выбранная лечебная тактика с учетом предполагаемой у пациентки ПМЛ (снижение дозы глюкокортикоидов, прием ингибитора обратного захвата серотонина, антидепрессанта мirtазапина, лечебный плазмаферез) себя оправдала и обеспечила умеренную позитивную динамику.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ритуксимаб; осложнения терапии генно-инженерными биологическими препаратами; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

**Для ссылки:** Башкова ИБ, Мадянов ИВ, Шостак МС, Прокопьева ТВ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):519-524.

## PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY AS A COMPLICATION OF RITUXIMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (A CASE REPORT)

Bashkova I.B.<sup>1</sup>, Madyanov I.V.<sup>2</sup>, Shostak M.S.<sup>3</sup>, Prokopyeva T.V.<sup>2</sup>

When rheumatoid arthritis (RA) is treated with rituximab (RTM), there may be various adverse events, among which progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) occupies a special place. The disease is caused by activation of opportunistic viral (JC-virus) infection in the presence of weakened cellular immunity, which leads to massive demyelination of brain structures. The paper describes a clinical case of using RTM in a female patient with RA with systemic manifestations. This treatment was effective during two years, but multifocal brain damage characteristic of PML developed after the last (fourth) cycle of infusions. Differential diagnosis with other diseases accompanied by similar brain changes allowed the authors to regard PML as the most likely diagnosis in this patient despite the negative result of determining JC virus DNA in blood and spinal fluid.

The chosen therapy policy (a reduced dose of glucocorticoids, the use of a serotonin reuptake inhibitor, the antidepressant mirtazapine, and therapeutic plasmapheresis) with regard for presumed PML the patient has been proven to be effective and provided a modest positive trend.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; rituximab; biological therapy complications; progressive multifocal leukoencephalopathy.

**For reference:** Bashkova IB, Madyanov IV, Shostak MS, Prokopyeva TV. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of rituximab therapy for rheumatoid arthritis (a case report). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):519-524 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-519-524

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, при ревматоидном артрите (РА) с внесуставными (системными) проявлениями у больных, имеющих противопоказания к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) может использоваться ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к трансмембранному CD20-антигену В-лимфоцитов [1, 2].

Терапия РТМ характеризуется, в целом, удовлетворительным профилем безопасности

[2, 3], и, тем не менее, его применение может обусловить развитие неблагоприятных реакций (НР), в том числе весьма грозных. К последним по праву можно отнести прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), характеризующуюся крайне агрессивным клиническим течением и негативным прогнозом для жизни [3, 4].

ПМЛ в настоящее время рассматривается как оппортунистическая вирусная инфекция с первичным инфицированием JC-вирусом воздушно-капельным или фекально-оральным путем, вероятно, еще в ранний период жизни [5]. В обычной ситуации

(у здоровых лиц) вирус находится в латентном состоянии. В условиях иммунодефицита (чему может способствовать само ревматическое заболевание или применяемые для его лечения средства) вероятно формирование условий для активации JC-вируса. Считается, что клиническая манифестация ПМЛ возможна в случае нарушения клеточного иммунитета [6, 7]. Инфицирование JC-вирусом олигодендроцитов приводит к лизису нейроглиальных клеток и, как следствие, массивной демиелинизации головного мозга.

Среди ревматических заболеваний наибольший риск развития ПМЛ наблюдается при системной красной волчанке [8–11]. В последние годы стали появляться сообщения о возрастании риска развития ПМЛ и у больных РА, в том числе получавших РТМ [8, 12–16]. Согласно данным отдельных авторов, неврологическая симптоматика ПМЛ появлялась в среднем через 15 и 5 мес после первой и последней инфузии РТМ соответственно [17].

Клиническая картина классической ПМЛ не имеет специфичных проявлений, но сопровождается характерными морфологическими и нейровизуализационными изменениями [18]. Заболевание развивается в течение нескольких дней или недель и клинически манифестирует возникновением и прогрессированием когнитивных нарушений (от небольшого снижения концентрации внимания до быстро развивающейся деменции) и, в зависимости от локализации очагов поражения в белом веществе полушарий головного мозга, развитием отдельных неврологических симптомов (нарушения координации движений, речи, зрения и др.) [3]. Клинические проявления обычно нарастают постепенно по мере увеличения размера и количества очагов поражения.

Диагностика ПМЛ достаточно сложна, так как ее «золотым» стандартом является гистологическое исследование биоптата головного мозга, получение которого сопряжено с известными трудностями и осложнениями [5]. При отсутствии биоптата подспорьем в постановке диагноза ПМЛ в определенной мере может служить совокупная оценка клинических, нейровизуализационных и лабораторных показателей, характерных для ПМЛ (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской академии неврологии [19], в зависимости от сочетания клинических данных, МРТ-признаков и обнаружения JC-вируса в ликворе выделяют 4 градации диагноза ПМЛ: определенный, вероятный, возможный и отвергнутый (табл. 2).

Достоинством такого подхода к диагнозу ПМЛ является, на наш взгляд, то, что отрицательные результаты ПЦР на ДНК JC-вируса в ликворе при наличии других типичных клинических и нейровизуализационных критериев полностью диагноз ПМЛ не отвергают, а относят к категории возможных, что очень важно с клинической точки зрения. В условиях, когда специфического лечения ПМЛ не разработано, малейшие подозрения на возникновение этой патологии у пациентов с РА диктуют пересмотр лечебной тактики. В частности, указывается на целесообразность в этих случаях уменьшения дозы глюкокортикоидов (ГК) и других цитотоксических средств, а также включение в схему лечения плазмафереза и мизатапина [20].

Приводим случай из нашей практики, в котором у пациентки с РА, получавшей РТМ, появились клинические и нейровизуализационные признаки, характерные для ПМЛ, что обусловило внесение изменений в схему лечения.

*Пациентка Л., 27 лет, образование высшее медицинское, в феврале 2017 г. поступила в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова для уточнения диагноза и определения тактики лечения.*

*На момент поступления в стационар клиническая симптоматика была представлена:*

- симптомами поражения мозжечка (туловищная атаксия, нистагм, дизартрия в виде скандированной речи, интенционный тремор);
- пирамидной симптоматикой (повышение сухожильных рефлексов  $D>S$ , патологические кистевые и стопные рефлексы, симптомы орального автоматизма);

**Таблица 1** Клинические, нейровизуализационные и лабораторные признаки ПМЛ

Признаки	Характеристика
Клинические	В дебюте заболевания – двигательные нарушения в виде частичной или полной потери координации произвольных мышечных движений (от ухудшения почерка, затруднений при выполнении пальце-носовой/коленно-пяточной проб вплоть до выраженной мозжечковой атаксии), гиперкинезы, гемипарезы. Нарушения зрения – снижение остроты зрения, двоение в глазах, высока вероятность развития гемианопсии. Нарушения высших корковых функций – речевые нарушения (афазия), психические расстройства. В 20% случаев развиваются эпилептические припадки. Возможны расстройства чувствительности, головная боль, выявляются признаки поражения черепно-мозговых нервов. В конечной стадии заболевания наблюдаются прогрессирующая (глубокая) деменция, кома, заканчивающаяся гибелью пациента. Редко наблюдается лихорадка, никогда не поражается зрительный нерв
Нейровизуализационные	Множественные двусторонние (как правило, асимметричные) супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). При исследовании в T1-режиме – очаги пониженной плотности (гипоинтенсивные) без накопления контрастного вещества, в T2-режиме – интенсивность сигналов в очагах поражения выше, чем в окружающей ткани мозга. Наблюдается нечеткость границ очагов. Чаще всего изменения обнаруживают в темных и затылочных долях, мозжечке (обычно средние ножки, мост или полушария), реже – в лобных долях и мозолистом теле. Спинной мозг вовлекается крайне редко
Лабораторные	Обнаружение ДНК JC-вируса в ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Состав ликвора у большинства (71%) пациентов не отличается от нормы. Более чем в четверти случаев (29%) возможно небольшое повышение содержания белка (4080 мг/мл). Крайне редко (6%) обнаруживается невыраженный лейкоцитоз (до 16 клеток в 1 мл). Поскольку JC-вирус не вызывает общевоспалительной реакции, изменения в анализах крови неспецифичны и не коррелируют с наличием вируса в ликворе

- невропатией вестибуло-кохлеарного нерва (двусторонняя глухота);
- невропатией тройничного нерва (снижение чувствительности второй ветви справа);
- синдромом умеренных когнитивных расстройств.

Из анамнеза заболевания: на протяжении последних 7 лет находится под наблюдением ревматологов Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Чебоксары по поводу серонегативного РА. В дебюте заболевания, в связи с высокой воспалительной активностью [артрит коленных, лучезапястных суставов и суставов кистей с выраженной утренней скованностью, индекс DAS28 — 7,2, лихорадка — до 38 °С, СОЭ — 71 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 115 мг/л], пациентке с хорошим эффектом была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 3 г с переходом на пероральный прием преднизолона из расчета 0,5 мг/кг/сут. Через 1,5 нед купировалась лихорадка, регрессировал суставной синдром, уменьшились острофазовые показатели крови. В качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен метотрексат в дозе 15 мг/нед, начато постепенное снижение дозы ГК. Развившийся цитолитический синдром (повышение уровней печеночных трансаминаз более чем в 10 раз) послужил поводом для отмены метотрексата. Переносимость другого БПВП, лефлуномида, также оказалась неудовлетворительной. Прием высоких доз преднизолона явился причиной развития острой язвы желудка, что потребовало проведения противоязвенной терапии.

Учитывая рецидив РА на фоне снижения дозы ГК, развитие НР в ответ на прием БПВП и ГК, терапевтическим консилиумом было принято решение инициировать терапию ГИБП, в частности, инфликсимабом, от введения которого пациентка категорически отказалась. В то время она являлась студенткой 5-го курса медицинского института и свой отказ мотивировала опасениями НР инфликсимаба. В связи с этим была продолжена монотерапия преднизолоном под «прикрытием» ингибиторов протонной помпы. Пациентка получала ГК (преднизолон в средних дозах) на протяжении последующих 4 лет. Неоднократные попытки снижения дозы ГК, в том числе предпринимаемые пациенткой самостоятельно, неминуемо приводили к рецидиву суставного синдрома.

В мае 2014 г. при очередном снижении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут развилось выраженное обострение заболевания, которое сопровождалось возобновлением артрита лучезапястных, голеностопных и коленных суставов, лихорадкой до 39,5 °С, болями за грудиной, усиливавшимися в положении лежа и при глубоком вдохе, похуданием, снижением массы тела и общей слабостью. При госпитализации в ревматологическое отделение РКБ г. Чебоксары в анализах были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз ( $15,5 \cdot 10^9/\text{л}$  с абсолютным гранулоцитозом до 81%) и повышение уровней острофазовых показателей крови (СОЭ, СРБ, ферритина). При проведении эхокардиографии и компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием диагностированы перикардит и интерстициальный пневмонит, которые расценены как системные проявления РА. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (3 г на

курс), увеличена доза перорального преднизолона до 60 мг/сут. Тем не менее улучшения состояния достигнуто не было: сохранялись лихорадка, артрит, перикардит, пневмонит, дополнительно присоединились признаки нефрита (протеинурия до 0,5 г/л, гематурия). На фоне высоких доз ГК развился стероидный сахарный диабет, начата инсулинотерапия.

Учитывая высокую воспалительную активность и системные проявления РА, а также неэффективность ГК, решением консилиума пациентке был назначена терапия оригинальным РТМ в курсовой дозе 1000 мг (по 500 мг на одно введение с интервалом в 2 нед). В течение следующего месяца состояние пациентки значительно улучшилось: исчезла лихорадка, регрессировали суставной синдром и все внесуставные проявления РА, достигнута нормализация острофазовых показателей крови.

На протяжении последующих 2 лет пациентка постоянно получала преднизолон 15 мг/сут, РТМ 1000 мг на курс с кратностью введения 1 раз в 6–7 мес. На фоне проводимого лечения обострений основного заболевания не наблюдалось.

Четвертый (последний) курс терапии РТМ был проведен в марте 2016 г.

С июня 2016 г. окружающие, а позже и сама пациентка, отметили появление и нарастание неврологической симптоматики и когнитивных нарушений в виде:

- снижения памяти (не могла вспомнить события, произошедшие с ней в этот день, не готова была с ходу назвать возраст своего ребенка, испытывала затруднения при выполнении арифметических действий, стала затрачивать больше времени на выполнение отработанных профессиональных операций);
- стойких проблем с речью (она стала скандированной, малопонятной для окружающих, повторить сложные фразы пациентка не могла);
- резкого ухудшения почерка (выписывала буквы разной высоты и величины вне линий, стала писать достаточно медленно);
- слабости в ногах, неуверенности при ходьбе, стала наткаться на окружающие предметы;
- значительных трудностей в понимании речи близких и коллег, невозможности чтения профессиональной литературы (доступными для понимания и пересказа ей стали только книги, адресованные детям дошкольного возраста);
- головных болей, головокружения, онемения в кистях, снижения остроты зрения и слуха.

По рекомендации неврологов была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. Выявлены локально-диффузные зоны повышенного сигнала на T2-взвешенных

Таблица 2 Клинические, МРТ-признаки и лабораторные критерии ПМЛ

Диагноз ПМЛ	Типичные клинические признаки	Типичные МРТ-признаки	Обнаружение методом ПЦР в ликворе JC-вируса
Определенный	+	+	+
Вероятный	+	—	+
	—	+	+
Возможный	+	+	—
	—	—	+
Отвергнутый	—	—	—
	+	—	—
	—	+	—



и T2-FLAIR-взвешенных изображениях в белом веществе лобных, теменных и затылочных долей, в базальных структурах, мозжечке и стволе мозга, расположенные субкортикально и перивентрикулярно, асимметричные, диаметром от 0,2 до 1,5 см, с нечеткими неровными контурами. На T1-взвешенных изображениях сигнал от данных зон был гипointенсивный. После внутривенного введения контраста («Магневист») зон с патологическим накоплением препарата в веществе мозга не выявлено.

До момента настоящей госпитализации в условиях РКБ г. Чебоксары осуществлен комплекс диагностических мероприятий, направленных на установление природы неврологических нарушений и изменений в белом веществе мозга.

Для исключения демиелинизирующего заболевания головного мозга определялся олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови, результат — отрицательный. По клинико-лабораторным данным был отвергнут нейроваскулит. На основании определения в сыворотке крови и ликворе методом ПЦР были исключены генерализации *Herpes simplex virus 1*, *2*, *Human Herpesvirus 6*, *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Toxoplasma gondii*. Не подтвердились данные, указывающие на наличие у пациентки вирусов гепатита, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулеза.

Учитывая обнаружение у пациентки клинических и нейровизуализационных признаков ПМЛ (см. табл. 1), развитие неврологической симптоматики спустя 3 мес после последней инфузии РТМ, было высказано предположение о развитии у пациентки этого заболевания. Поэтому образцы крови и ликвора были отправлены на определение методом ПЦР ДНК JC-вируса. Результат оказался отрицательным.

В условиях ревматологического отделения РКБ г. Чебоксары в декабре 2016 г. проведен очередной курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг трижды с повышением дозы перорально принимаемого метилпреднизолона до 24 мг/сут. Наблюдалось лишь кратковременное (в течение 1-й недели) улучшение состояния в виде уменьшения интенсивности головных болей, расширения двигательного режима и способности к самообслуживанию.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При поступлении в стационар жалобы со стороны костно-суставной системы пациентка активно не предъявляла. Болезненности при пальпации периферических суставов не выявлено, за исключением II–III пястно-фаланговых суставов правой кисти. Припухших суставов на момент осмотра не отмечено. Длительность утренней скованности в суставах не превышала 30 мин. СОЭ по методу Панченкова — 10 мм/ч. Индекс DAS28 — 2,72, что соответствовало низкой степени активности РА.

На рентгенограммах кистей и стоп отмечались умеренно выраженный околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей ряда пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, единичные кистовидные просветления в головках пястных костей. Эрозивных изменений в суставах, краевых деформаций костей выявлено не было, что в совокупности указывало на II рентгенологическую стадию РА, незрелую форму.

Проведен ряд иммунологических исследований: СРБ — 0,56 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 74 Ед (норма 50–100 Ед), С3- и С4-фракции комплемента — 1,33 (нор-

ма 0,9–1,8) и 0,43 (норма 0,1–0,4) г/л соответственно, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) <3 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл), антинуклеарный фактор <1:40, антитела к двуспиральной ДНК — 4,5 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к кардиолипину класса G — 1,89 Ед/мл (норма 0–10 Ед/мл), к кардиолипину M — 0,37 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл), к Смит-антигену — 2,16 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к рибонуклеопротеиду — 2,26 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к томоизомеразе — 2,73 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе — 0,168 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл), к протеиназе-3 — 0,171 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл).

Таким образом, на основании вышеприведенных результатов исследований данных, свидетельствующих об иммунологической активности РА, наличии церебрального васкулита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, не получено.

Спинальная жидкость прозрачная, содержание белка — 0,518 г/л (норма 0,22–0,33 г/л), глюкозы — 3,4 ммоль/л (норма 2,2–3,9 ммоль/л), при анализе ликворограммы выявлено преобладание лимфоцитов (93,5%). Методом ПЦР клещевой энцефалит и лайм-боррелиоз были исключены.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких и внутригрудной лимфаденопатии не выявлено.

В ходе выполнения МРТ головного мозга (через 3,5 мес с момента первого исследования) была отмечена отрицательная динамика в виде нарастания объема диффузно-очагового поражения и более выраженной атрофии вещества головного мозга. После введения контрастного препарата признаков патологического накопления контраста, активности очагового процесса в веществе головного мозга, как и прежде, не наблюдалось.

В связи с доминированием в клинической картине неврологической симптоматики и нейровизуализационных данных, указывающих на многоочаговое поражение головного мозга, пациентка переводится в неврологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова (зав. отд. — к.м.н. В.В. Голдобин). Проконсультирована заведующим кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова профессором С.В. Лобзиным, который также высказался в пользу наличия у больной ПМЛ.

После нахождения с 21.02.17 по 20.03.17 в неврологическом стационаре пациентка выписана со следующим неврологическим диагнозом: ПМЛ, стационарное течение, с центральным тетрапарезом, экстрапирамидными и мозжечковыми расстройствами, гипоталамическими нарушениями, правосторонней гемигиперестезией, двусторонней гипоакузией.

Дальнейшая амбулаторная курация пациентки стала осуществляться совместно ревматологами и неврологами со следующим диагнозом:

Основной диагноз: РА, серонегативный, развернутая клиническая стадия, активность низкая (DAS28 — 2,72), с внесуставными проявлениями (плеврит, перикардит, интерстициальный пульмонит, нефрит в анамнезе), незрелый (рентгенологическая стадия II), АЦЦП-негативный.

Конкурирующий диагноз: возможный ПМЛ, стационарное течение, с центральным тетрапарезом, экстрапирамидными и мозжечковыми расстройствами, гипоталамическими нарушениями, правосторонней гемигиперестезией, двусторонней гипоакузией.

В соответствии с диагнозом и по рекомендациям ревматологов и неврологов пациентка после выписки из стационара получает:

- перорально метилпреднизолон: доза постепенно снижена с 24 мг/сут до поддерживающей — 6 мг/сут (получает в настоящее время);
- омепразол 40 мг/сут;
- ингибитор обратного захвата серотонина, антидепрессант мirtазапин по 15 мг/сут;
- ноотропное средство идебенон 60 мг/сут.

Особый акцент в лечении делается на регулярные сеансы плазмафереза: в апреле–мае 2017 г. проведено 12 сеансов, после трехмесячного перерыва сеансы возобновлены с частотой 2–3 в месяц.

Спустя 8 мес проводимого лечения отмечается умеренная положительная динамика. Активизировался двигательный режим (пациентка самостоятельно стала присаживаться в кровати, пересаживаться на стул, при использовании дополнительных приспособлений и посторонней помощи может пройти расстояние в пределах нескольких метров), уменьшилась интенсивность головных болей, несколько улучшились слух, зрение, почерк, появился интерес к профессиональной литературе. Однако сохраняются туловищная атаксия, дизартрия. За указанный период обострения суставного синдрома не наблюдалось.

### Обсуждение

Накопленные данные об эффективности, безопасности применения анти-В-клеточной терапии определили отношение ревматологов к РТМ как к чрезвычайно важному препарату первой или второй линии терапии ГИБП.

Не противоречит этим представлениям, казалось бы, и приведенное клиническое наблюдение. По крайней мере, включение РТМ в схему лечения отягощенного системными проявлениями РА выглядело у нашей пациентки на протяжении двух лет достаточно эффективным. Однако через 3 мес с момента последнего введения РТМ (4-й курс) и спустя 23 мес после первой инфузии препарата у пациентки стали постепенно нарастать речевые, двигательные, когнитивные нарушения, которые сопровождалась, по данным МРТ, многоочаговым поражением белого вещества головного мозга, не накапливающим контраст. Динамическое наблюдение в процессе диагностического поиска в условиях стационара демонстрировало нарастание у пациентки неврологического дефицита и ухудшение нейровизуализационных характеристик, что указывало на прогрессирующий характер патологического процесса в головном мозге.

Принимая во внимание рекомендации последних лет, согласно которым возникновение при РА нарушений речи, двигательных расстройств, ухудшения когнитивных функций, появления очагов демиелинизации белого вещества (при МРТ), не накапливающих контрастный препарат, дают основания предполагать развитие ПМЛ [5, 9], мы включили это заболевание в дифференциально-диагностический поиск.

Проводилась дифференциальная диагностика между ПМЛ, демиелинизирующим поражением центральной нервной системы, церебральным васкулитом, лайм-боррелиозом, другими инфекционными поражениями центральной нервной системы, а также ВИЧ-энцефалопатией, лимфомой головного мозга, токсической энцефалопатией. С учетом данных анамнеза (длительная иммуносупрессив-

ная терапия ГК и РТМ), соответствующих клинических проявлений и МРТ-признаков (см. табл. 1), последовательного исключения других заболеваний, сопровождаемых сходными изменениями головного мозга, наиболее вероятным нам представился диагноз ПМЛ.

Если не производится биопсия мозга, диагноз ПМЛ основывается на определении JC-вирусной ДНК методом ПЦР в ликворе. Однако иногда вирус может не выявляться (например, вследствие полиморфизма JC-вирусной ДНК [5]). Не был выявлен JC-вирус и в нашем случае.

Для подобных случаев, когда имеются типичные клинические проявления и нейровизуализационные признаки ПМЛ, а JC-вирус не выявляется (см. табл. 2), эксперты Американской академии неврологов предусмотрели отдельную категорию диагноза — «возможный ПМЛ». В силу исключения всех других очевидных причин, объясняющих развитие у нашей пациентки многоочагового поражения головного мозга, мы сочли уместным придерживаться именно такой трактовки диагноза ПМЛ.

Выбор диагностической концепции наличия у пациентки ПМЛ определил дальнейшую лечебную тактику. Как рекомендуется в таких случаях, были снижены дозы ГК, подключен ингибитор обратного захвата серотонина, антидепрессант мirtазапин. Последний, как полагают, может замедлять распространение JC-вируса путем блокирования специфических рецепторов. Кроме того, в схему лечения был включен плазмаферез, который также положительно зарекомендовал себя при ПМЛ [20].

Выбранная лечебная тактика, на наш взгляд, себя оправдала. За 8 мес была достигнута хоть и весьма умеренная, но позитивная динамика: активизировался двигательный режим, несколько улучшились слух и зрение, наметился прогресс в когнитивной сфере.

Таким образом, несмотря на очевидные успехи, связанные с внедрением в лечение РА такого эффективного средства, как РТМ, нельзя забывать о возможности развития НР при его применении. Одним из таких эффектов может стать генерализация инфекций, в том числе оппортунистических. Есть основания считать, что редким, но драматичным примером этой генерализации является ПМЛ.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Борису Сергеевичу Белову, доктору медицинских наук, заведующему лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и Светлане Владимировне Матосовой, младшему научному сотруднику научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций ФБНУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, за помощь в организации и проведении ПЦР-диагностики JC-вируса в условиях Центра молекулярной диагностики ФБНУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. Rheumatoid arthritis. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian Clinical Recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
3. Муравьев ЮВ. Нежелательные реакции при применении ритуксимаба. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 258-95 [Muravyev YuV. Adverse reactions with the use of rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 258-95 (In Russ.)].
4. Yusof MY, Vital EM, Buch MH. B cell therapies, approved and emerging: a review of infectious risk and prevention during use. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):65. doi: 10.1007/s11926-015-0539-7
5. Белов БС. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2015;9(3):4-9 [Belov BS. Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-4-9
6. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4-15 [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-4-15
7. Захарова МН. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии. 2012;9(2):29-33 [Zakharova MN. Progressive multifocal leukoencephalopathy (review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;9(2):29-33 (In Russ.)].
8. Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):351-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.11.002
9. Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):95-109. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.009
10. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3761-5. doi: 10.1002/art.24966
11. Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:224-5. doi: 10.1093/rheumatology/kem299
12. Clavel G, Moulignier A, Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):671-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.002
13. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-51. doi: 10.1002/art.34468
14. Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J; ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1865-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201638
15. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103
16. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3225-8. doi: 10.1002/art.24906
17. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl 10):369.
18. Шмидт ТЕ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. Неврологический журнал. 2014;(4):4-10 [Shmidt TE. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of active JC virus. *Nevrologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal*. 2014;(4):4-10 (In Russ.)].
19. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1
20. Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):680-6. doi: 10.1007/s11910-012-0313-4