

И.А. Дорошкевич, Ю.В. Муравьев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, СВЯЗАННЫЙ С ЛЕЧЕНИЕМ АДАЛИМУМАБОМ БОЛЬНОГО АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев sokrat@irramn.ru

Описано собственное наблюдение случая развития лейкоцитокластического васкулита у больного анкилозирующим спондилитом после второй инъекции адалимумаба и приведена литературная справка о случаях васкулита, индуцированного ингибиторами фактора некроза опухоли α .

Ключевые слова: ингибиторы фактора некроза опухоли α , адалимумаб, лейкоцитокластический васкулит

LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH ADALIMUMAB TREATMENT IN A PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

I.A. Doroshkevich, Yu.V. Muravyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev sokrat@irramn.ru

The authors describe their case of leukocytoclastic vasculitis developing in a patient with ankylosing spondylitis after the second injection of adalimumab and give references to cases of vasculitis induced by anti-tumor necrosis factor- α agents.

Key words: anti-tumor necrosis factor- α agents, adalimumab, leukocytoclastic vasculitis

Адалимумаб (международное непатентованное название лекарственного препарата) имеет торговое название Хумира, представляет собой человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО α) и относится к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП). Согласно инструкции по медицинскому применению адалимумаба, одним из показаний к его назначению является активный анкилозирующий спондилит (АС). Группой ученых, специально проводивших многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое 24-недельное исследование эффективности и безопасности адалимумаба при АС, установлено, что препарат, вводимый подкожно в дозе 40 мг каждые 2 нед, обладает заметным лечебным действием [1]. В целом неблагоприятные реакции (НР), в основном легкие и умеренные, чаще были связаны с применением адалимумаба, нежели плацебо. Выраженная НР — развитие гиперчувствительности (аллергической реакции) — способствовала прекращению лечения у 1 больного из 208 в группе получавших адалимумаб и у 1 больного из 107 в группе получавших плацебо [2]. Еще в одном многоцентровом плацебоконтролируемом 24-недельном исследовании показан заметный противовоспалительный эффект адалимумаба у больных АС, но о НР вообще не упоминается [4]. В вышеперечисленных международных исследованиях НР были причиной отмены адалимумаба у единичных больных АС без указания времени их возникновения и клинических проявлений. Поэтому нам представлялось интересным описать случай НР, возникшей у больного АС после второй инъекции адалимумаба и явившейся причиной отмены препарата.

Больной П., 23 лет (1984 г.р.), заболел в 2000 г. (в возрасте 14 лет) после пищевой токсикоинфекции, когда появились боли в крупных суставах нижних конечностей, припухлость коленных и правого голеностопного суставов, лихорад-

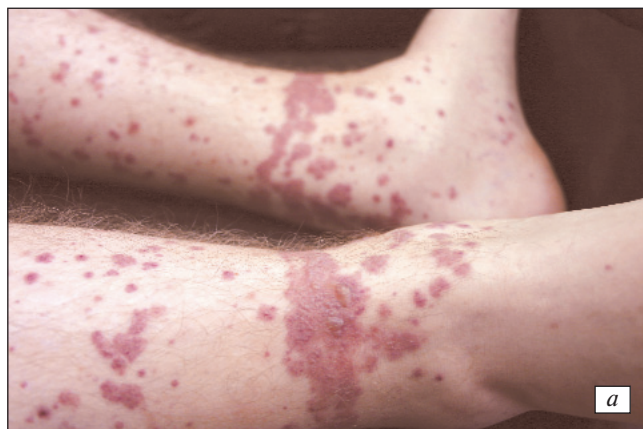
ка, высокие показатели воспалительной активности. Обследован в НИИР РАМН, где на основании клинических данных, рентгенологического исследования (двусторонний сакроилиит II ст.), наличия HLA B27 антигена гистосовместимости диагностирован ювенильный АС. Пациент постоянно принимал диклофенак 150—200 мг/сут. В качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут, который спустя 4 мес был отменен из-за развития диспепсии. С 2002 г. в качестве БПВП назначен метотрексат (МТ) 10 мг/нед. Несмотря на лечение, сохранялись суставной синдром и высокая лабораторная активность. С 2002 по 2006 г. периодически проводились сеансы плазмафереза с последующим введением до 60 мг дексаметазона и 40 мг МТ с кратковременным эффектом. В 2004 г. присоединился двусторонний передний увеит, с обострениями до 2 раз в год, дополнительно назначались глюкокортикостероиды (ГК) ретробульбарно и per os (преднизолон 10 мг/сут). При повторном обследовании в НИИР РАМН в июне 2007 г. выявлены отрицательная рентгенологическая картина (двусторонний сакроилиит III—IV ст.), признаки коксита (боли в тазобедренных суставах, жидкость в шеечно-капсулярном пространстве до 16 мм по данным УЗИ при норме до 7 мм), высокая активность болезни (BASDAI-64) и нарушение функции позвоночника (BASFI-35). В связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения принято решение о применении ГИБП инфликсимаба в дозе 300 мг на введение (по традиционной схеме). В результате 6-месячного лечения произошло снижение показателей воспалительной лабораторной активности, исчезли боли и увеличился объем движений в позвоночнике (индексы BASFI-7; BASDAI-27). В марте 2008 г. для продолжения лечения по месту жительства рекомендован адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 нед. Через 10 дней после 2-й инъекции препарата появились немногочисленные мелкоточечные высыпания ярко-розового

цвета на коже нижней трети голеней и на бедрах, в связи с чем госпитализирован в НИИР РАМН. При осмотре обращало на себя внимание наличие на коже голеней и бедер небольшого (диаметром 0,2—0,3 мм) зудящих эритематозных пятен, единичные из них геморрагического характера. По внутренним органам без особенностей. В анализах при поступлении: Hb 114 г/л, л. $9,4 \times 10^9$ /л, тр. 464×10^9 /л, СОЭ 45 мм/ч. В моче белок отсутствовал. Креатинин 63 ммоль/л; мочевины 3,7 ммоль/л; АСТ 18 Ед/л; АЛТ 28 Ед/л; СРБ 4,1 мг%, ЦИК 421 ед ОП; антикардиолипины в пределах нормы; коагулограмма: АЧТВ 44,5 с; D-димеры 1619 мкг/л. Диагностирована токсикоаллергическая реакция, связанная с применением адалимумаба. Были назначены антигистаминные препараты, местно — ГК-мази. Однако спустя 1 нед количество геморрагических высыпаний значительно увеличилось, в процесс вовлеклись кожные покровы предплечий, спины, живота. На коже голеней они увеличились в объеме, появились признаки частичной отслойки эпидермиса. В анализах: Hb 117 г/л, л. $9,6 \times 10^9$ /л, тр. 486×10^9 /л (значительная агрегация), СОЭ 64 мм/ч. В моче белок отсутствовал. Креатинин 66 ммоль/л; мочевины 7,2 ммоль/л; АСТ 99 Ед/л; АЛТ 56 Ед/л; СРБ 4,2 мг%, ЦИК 412 ед. ОП; коагулограмма: АЧТВ 46,1 с; D-димеры 2000 мкг/л, тромбиновое время >20 с. С учетом нарастания количества высыпаний, увеличения фосфолипид-зависимых тестов свертывания крови (АЧТВ, тромбинового времени), повышения уровня D-димеров определен дефицит факторов свертывания крови, ассоциированный с активностью процесса. Пациент был консультирован в клинике

кожных болезней ММА им. И.М. Сеченова, было высказано предположение о лейкоцитокластическом васкулите (ЛКВ), в связи с чем проведена пульс-терапия метипредом в суммарной дозе 1,75 г, совместно со свежесзамороженной одногруппной плазмой с последующим назначением метипреда *per os* в дозе 8—12 мг/сут. Спустя 2 нед симптомы васкулита были купированы (см. рисунок).

Обсуждение

АС — одно из наиболее часто встречающихся хронических системных ревматических заболеваний неизвестной этиологии, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит) и позвоночника (спондилит). Болеют преимущественно мужчины молодого трудоспособного возраста, поэтому эффективное лечение АС имеет общемедицинское и социальное значение [5]. До недавнего времени лечение АС ограничивалось применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), БПВП и физиотерапии. НПВП назначались длительно, но были неэффективны у ряда больных [6, 7]. БПВП, в частности МТ, эффективный при ревматоидном артрите (РА), у больных АС не влиял на симптомы, связанные с поражением осевого скелета [8]. Сульфасалазин также оказался неэффективным у больных с центральной формой АС [9—11]. Таким образом, не существовало методов лечения АС, способных надежно и стойко контролировать симптомы заболевания. После того как было установлено, что ФНО α — главный регулирующий цитокин при ревматических заболеваниях — опре-



а



б



б



г

Кожные проявления лейкоцитокластического васкулита до пульс-терапии ГК (а, б) и состояние кожных покровов через 1 нед после пульс-терапии ГК (в, г)

деляется в крестцово-подвздошных и периферических суставах больных АС, появились основания для изучения лечебного эффекта блокаторов ФНО α при этих заболеваниях. Клинические исследования подтвердили эффективность блокаторов ФНО α (инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба) при АС [3, 12—14]. В дальнейшем было установлено, что эти препараты могут быть причиной развития васкулита при РА [15]. Появились сообщения о случаях развития ЛКВ, индуцированного инфликсимабом и этанерцептом [16—18]. ЛКВ относится к III типу реакций гиперчувствительности и характеризуется воспалением мелких сосудов (венозных капилляров), вторичными ишемическими изменениями и некрозом [19]. Кожным проявлением ЛКВ обычно является пальпируемая пурпура, локализуемая чаще всего на нижних конечностях, но могут быть пузырьки, в том числе геморрагические, узелки, язвы и некроз эпидермиса, все это часто сопровождается абдоминальными болями и патологией почек [20]. У некоторых больных поражаются легкие [21]. Обычно изменения кожи симметричны, часто после периода стабилизации наступает выраженное ухудшение. Поражение кожи лица нетипично. Кроме того, при ЛКВ описаны крапивница, бронхоспазм, эозинофилия и лихорадка [22]. Существенным для подтверждения ЛКВ является исследование кожного биоптата, но в данном случае согласия больного на проведение биопсии не было получено. Тем не менее, учитывая практическое отсутствие сообщений о развитии васкулита у больных АС в период применения адалимумаба, мы посчитали целесообразным информировать медицинскую общественность о нашем наблюдении.

С января 1990 г. по декабрь 2006 г. опубликованы сообщения о 113 случаях васкулита в период лечения ингибиторами ФНО α (этанерцептом — 59, инфликсимабом — 47, адалимумабом — 5 и другими препаратами — 2) больных ревматическими заболеваниями, преимущественно РА. Самым распространенным был ЛКВ (частым кожным проявлением служила пурпура), но у 1/4 пациентов отмечались также внекожные изменения [23]. Только во Франции за период с декабря 2004 г. по январь 2005 г. было идентифицировано 39 случаев васкулита (у 34 больных РА, 2 — ювенильным артритом, 2 — АС и 1 — псориатическим артритом) на фоне длительного лечения (в среднем 9,6 мес) этанерцептом — 21, инфликсимабом — 15, адали-

мумабом — 2 и 1 больного — другим препаратом. Васкулит характеризовался поражением кожи ($n=32$), периферической нервной системы ($n=9$), почек ($n=7$), центральной нервной системы ($n=3$), плевры ($n=2$), перикарда ($n=2$), легких, желчного пузыря, сердца (по 1 больному). Лечение ингибиторами ФНО α было остановлено у 33 больных, среди которых симптомы васкулита прошли без дополнительного лечения у 18; а 14 больным для исчезновения симптомов васкулита потребовались высокие дозы ГК и иммуносупрессантов. Один пациент умер из-за полиорганной недостаточности [24]. Лечение ингибиторами ФНО α связано с образованием аутоантител, в частности к ядерным антигенам. Механизм развития этого феномена не совсем понятен, но предполагается, что препараты, нейтрализующие ФНО α , способны усилить экспрессию молекул HLA-DR на моноцитах и макрофагах и таким образом способствовать аутоиммунизации [25]. Возможно, развитие васкулита обусловлено взаимодействием антиген—антитело, прямым неблагоприятным действием лекарственного препарата на сосудистую стенку, влиянием аутоантител на эндотелиальные клетки, реакцией сосуда стого эндотелия, индуцированной антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [20]. Предполагается, что иммунные комплексы анти-ФНО/ФНО могут откладываться в капиллярах, активировать комплемент и таким образом запускать реакцию гиперчувствительности III типа [26]. К июлю 2008 г. идентифицированы 32 случая васкулита, индуцированного ингибиторами ФНО α [27]. Публикации подобных сообщений продолжаются [28]. Лекарственные васкулиты могут возникнуть через разные отрезки времени после начала лечения (от нескольких часов до нескольких лет). У большинства больных симптомы васкулита проходили после отмены препарата, но в случаях тяжелого течения требовалась терапия ГК, цитотоксиками, а также проведение плазмафереза. Наше наблюдение подтверждает это.

Таким образом, у любого больного с клиническими проявлениями васкулита следует исключить этиологическую роль лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов ФНО α , а учитывая сообщения о развитии васкулита на фоне терапии адалимумабом, целесообразно рассмотреть вопрос о внесении соответствующего дополнения в инструкцию по медицинскому применению препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthr Rheum* 2006;54:2136—46.
2. Van der Heijde D., Pangan A.L., Schiff M.H. et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218—21.
3. Van der Heijde D., Schiff M.H., Sieper J. et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922—9.
4. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2007;56:4005—14.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005;288 с.
6. Miceli-Richard C., Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl. 28):65—6.
7. Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных с анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group). *Совр ревматол* 2009;4:5—10.
8. Van der Horst-Bruinsma I.E., Clegg D., Dijkman B.A. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl. 28):67—70.
9. Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 1995;38:618—27.
10. Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.H. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthr Rheum* 1996;39:2004—12.
11. Clegg D.O., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for

the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthr Rheum* 1999;42:2325—9.

12. Braun J., de Keyser F., Brandt J. et al. New treatment options in spondylarthropathies: increasing evidence for significant efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:245—9.

13. Calin A., Dijkmans B.A., Emery P. et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594—600.

14. McLeod C., Bagust A., Boland A. et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1—158.

15. Ashok D., Dubey S., Tomlinson I. C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2008;27:261—4.

16. Galaria N.A., Werth V.P., Schumacher H.R. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *J Rheumatol* 2000;27:2041—4.

17. Brion P.H., Mittal-Henkle A., Kalunian K.C. Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis [letter]. *Ann Intern Med* 1999;131:634.

18. Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R. et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955—8.

19. Grunwald M.H., Shriker O., Halevy S. et al. Impaired neutrophil functions in patients with leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 1997;36:509—13.

20. Koutkia P., Mylonakis E., Rounds S., Erickson A. Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001;30:315—22.

21. Claudy A. Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Dermatol* 1998;8:75—9.

22. Jennette J.C., Falk R.J. Small-vessel vasculitis. *New Engl J Med* 1997;337:1512—23.

23. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Muñoz S. et al. Autoimmune diseases

induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242—51.

24. Saint Marcoux B., De Bandt M. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *J Bone Spine* 2006;73:710—3.

25. Mueller R., Skapenko A., Grunke M. et al. TNF-alpha regulates myeloid cell function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:101—2.

26. Jarrett S.J., Cunnane G., Conaghan Ph.G. et al. Anti-tumor necrosis factor—therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287—91.

27. Ramos-Casals M., Brito-Zern P., Cuadrado M.J., Khamashta M.A. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:442—8.

28. Fournier A., Nony A., Rifard K. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in a patient treated with adalimumab for a rheumatoid arthritis. *Nephrol Ther* 2009;May 29 [Epub ahead of print].

Поступила 23.12.09

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ» просит авторов при подготовке статей придерживаться следующих правил:

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3—5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение. В конце резюме — электронный адрес и фамилия, имя, отчество (полностью) одного из авторов.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте, и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи следует направлять по адресу 115 522 Москва, Каширское шоссе 34-а, Институт ревматологии, редакция журнала «Научно-практическая ревматология».
Тел.: главный редактор (499) 614-4490; ответственный секретарь (499) 614-4285; зав. редакцией (499) 614-4490, e-mail: sokrat@iramn.ru