

Отсроченная неблагоприятная реакция на фоне эффективного лечения тоцилизумабом рефрактерной болезни Стилла, развившейся у взрослых

Ю.В. Муравьев, А.В. Алексеева, М.В. Подряднова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

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

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev
murawyu@mail.ru

Поступила 16.12.2011

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), — редкое, системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными подъемами температуры, быстро исчезающей сыпью и артритом [1, 2], согласно МКБ-10 относится к группе серонегативного ревматоидного артрита. Обычно БСРВ лечат нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), преимущественно метотрексатом, однако некоторые больные рефрактерны к такой традиционной терапии, что явилось основанием для применения тоцилизумаба (ТЦЗ) [3–9]. Приводим собственное наблюдение лечения рефрактерной БСРВ ТЦЗ.

У больной Л., 24 лет, в конце декабря 2008 г. (через 9 мес после родов) без видимых причин повысилась температура тела до 39,4 °С. Амбулаторно по месту жительства был назначен гентамицин. После второй внутримышечной инъекции появилась зудящая кожная сыпь, препарат заменили на цефтриаксон, но сыпь стала более яркой, располагаясь на бедрах, ягодицах, тыльной стороне кистей, щеках, приобретая максимальную яркость на высоте лихорадки. На 5-й день заболевания возникли боли в мелких суставах кистей и непродолжительная утренняя скованность, сохранялась субфебрильная температура. Назначенные дерматологом в январе 2009 г. антигистаминные препараты были малоэффективны. В дальнейшем возникла припухлость левого коленного сустава, при пункции его в марте удалено 60 мл жидкости и проведено обследование на хламидиоз, токсоплазмоз, антитела к нативной ДНК, циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный фактор. После получения отрицательных результатов анализов ревматолог по месту жительства диагностировал серонегативный ревматоидный артрит и назначил метипред и сульфасалазин. От метипреда больная категорически отказалась, а сульфасалазин был отменен из-за появления тошноты, слабости после приема первых двух таблеток. В мае повышение температуры до 38,5 °С. Назначены эритромицин и метронидазол, температура снизилась до субфебрильных значений. В июле

появились боли в горле при глотании, находилась на стационарном лечении в ЛОР-отделении с диагнозом хронический компенсированный тонзиллит. Осмотрена фтизиатром, данных за активный туберкулез не выявлено. В августе вновь подъем температуры до 40 °С, обнаружено увеличение подмышечных лимфатических узлов и умеренная спленомегалия (по данным УЗИ). В биоптате подмышечного лимфатического узла патологических изменений не выявлено. Исключены ВИЧ, гепатиты В и С, туляремия, бруцеллез, онкопатология, гематологические заболевания. СОЭ увеличилась до 57 мм/ч. В сентябре 2009 г. госпитализирована по месту жительства (повышение температуры тела до 39 °С, появление генерализованной сыпи ярко-красного цвета, боли и скованности в лучезапястных, коленных суставах и мелких суставах кистей). Проводилась дифференциальная диагностика между сывороточной болезнью и БСРВ. Лечение: плазмаферез 4 сеанса, пульс-терапия метипредом внутривенно капельно 500 мг 6 введений с последующим назначением преднизолона 30 мг/сут, ультоп 20 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние значительно улучшилось: стойко нормализовалась температура тела, полностью исчезли кожные проявления, нормализовалась СОЭ. Выписана 18 сентября, 23 сентября — вновь появилась мелкоточечная сыпь, сначала в области декольте с распространением в дальнейшем на кожу живота, спины, верхних и нижних конечностей, сопровождающаяся незначительным зудом, усилились боли в лучезапястных суставах. Госпитализирована в одну из клиник Москвы, где диагностирована БСРВ (артриты, эритематозная кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка, анемия, поражение печени). Было проведено лечение: преднизолон 1000 мг внутривенно капельно 3 введения с переходом на пероральный прием 50 мг/сут, доксициклин, ранитидин, фосфоглив, гептрал, арава 20 мг/сут. Больная выписана со значительным улучшением: нормализовалась температура тела, исчезли артрит и кожная сыпь. После выписки из стационара начала постепенное снижение дозы преднизолона, на фоне 40 мг/сут вновь появилась припухлость левого коленного сустава. В ноябре 2009 г. госпитализирована в клинику ФГБУ «НИИР» РАМН,

Показатель	Номер и дата инфузии						
	до	1	2	3	4	5	6
Инфузии	03.2011	24.03.2011	27.04.2011	29.06.2011	26.07.2011	05.10.2011	16.11.2011
Промежутки между инфузиями, нед		4	4	8	4	9	6
Критерии М. Yamaguchi et al. [10]							
Большие:							
лихорадка >39 °С, длящаяся >1 нед	+	—	—	—	—	—	—
артралгии >2 нед	+	+	—	—	—	—	—
типичная сыпь	+	—	—	—	—	—	—
лейкоцитоз (>10 · 10 ⁹ /л)	+	—	—	—	—	—	—
Малые:							
боли в горле	+	—	—	—	—	—	—
лимфоаденопатия	—	—	—	—	—	—	—
нарушение функции печени	—	—	—	—	—	—	—
отриц. РФ, АНФ	отр.	отр.	отр.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.
ферритин, мкг/л	108	39,6	Н.д.	Н.д.	Н.д.	49	48
СРБ, мг/л	16	0,15	0,15	Н.д.	Н.д.	4,6	2,0
СОЭ, мм/ч	22–26	4	3	3	5	6	6
Эрозии костей (рентген)	Нет	—	—	—	—	—	Нет
Преднизолон, мг/сут	15	15	15	15	15	10	8,75
Метотрексат, мг/нед	15	15	15	15	15	15	15
Необходимость в приеме НПВП	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Масса тела, кг	54	54	54	54	54	53	53
Доза тоцилизумаба, мг		400	400	400	400	400	400
DAS 28	4,32	1,89	Н.д.	<2,6	<2,6	<2,6	2,6

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, АНФ — антинуклеарный фактор. Н.д. — нет данных.

где был установлен диагноз БСРВ. Продолжала прием преднизолона 40 мг/сут, в качестве БПВП назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед и рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона. Летом и в декабре 2010 г. — эпизоды высыпаний на внешней поверхности бедер, боли в мелких суставах кистей и правом лучезапястном суставе. В феврале 2011 г. появились боли в горле, в коленных и лучезапястных суставах, утренняя скованность, повысилась температура до 38,9 °С. Доза метотрексата увеличена до 15 мг/нед внутримышечно, пациентка продолжала принимать преднизолон 15 мг/сут. В марте 2011 г. госпитализирована в клинику ФГБУ «НИИР» РАМН и, учитывая рефрактерность к проводимой терапии, было начато лечение ТЦЗ. Уже после первых инфузий отмечался выраженный лечебный эффект (см. таблицу). Через 2,5 нед после 5-й инфузии, на фоне стойкого улучшения, вновь появилась незудящая папулезная сыпь на коже наружной поверхности бедер. Спустя неделю сыпь прошла, но появились припухлость левого лучезапястного сустава и боль в горле при глотании. При осмотре перед очередной инфузией DAS 28 составил 2,6, и 16.11.2011 г. проведена шестая инфузия ТЦЗ, рекомендовано продолжить терапию ТЦЗ по месту жительства. Продолжала принимать преднизолон 8,5 мг/сут, метотрексат 15 мг/нед, фолиевую кислоту 5 мг/нед, кальций Д-никомед 1000 мг/сут.

На 10-й день после последней инфузии ТЦЗ, когда больная уже приехала домой, повысилась температура до 37,5 °С и появилась мелкоточечная сыпь на коже бедер, лица, к вечеру температура повысилась до 38 °С, появился зуд кожи, сыпь стала эритематозной, на следующий день сыпь становится сливной, кожный зуд усилился, температура фебрильная (38,5 °С), на 3-й день добавились ощущение «жжения» кожи лица и элементы шелушения, сохранялась

зудящая сыпь на лице, животе, бедрах и спине. На рис. 1 и 2 представлены изменения соответственно на коже лица и бедер на 3-й день от начала неблагоприятной реакции. 29.11.2011 г. больная госпитализирована в инфекционную больницу г. Москвы из-за наличия фебрильной лихорадки, выраженного палочкоядерного сдвига (до 30%), зудящей кожной сыпи с элементами шелушения. Инфекционное заболевание было исключено. После этого больная была переведена в отделение аллергологии и иммунологии, где был выставлен диагноз: лекарственная болезнь (дерматит, лихорадка). В анализе крови от 30.11.2011 г.: Нб 136 г/л, л. 4,3 · 10⁹/л, п. 50%, с. 22%, б. 0, э. 0, лимф. 25%, мон. 3%. СОЭ 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 1,3 мг/л, IgE в пределах нормы. Проводилось лечение согласно стандартам: ГК (внутривенно и перорально), антигистаминные препараты. После внутривенного введения ГК нормализовалась температура тела, кожный зуд сохранялся в течение суток, шелушение усилилось и кожа на лице через 2 дня «сошла пластами». В течение недели все симптомы полностью купированы. В настоящее время самочувствие остается удовлетворительным, активных жалоб не предъявляет, температура тела стойко нормальная, артритов и кожной сыпи нет, в общем анализе крови все показатели в пределах нормы.

В описываемом нами случае слабо выраженные признаки неблагоприятной реакции возникли через 2,5 нед после предпоследней инфузии и выраженные — на 10-й день после последней инфузии. Возникшая неблагоприятная реакция потребовала госпитализации и проведения пульс-терапии ГК, т. е. по тяжести относится к серьезной. Причинно-следственная связь с инфузией ТЦЗ может быть оценена в 8 баллов, что считается достаточно высокой степенью вероятности [11].



Рис. 1. Изменения на коже лица на 3-й день неблагоприятной реакции

В инструкции по медицинскому применению препарата (регистрационный номер ЛСР-003012/09, международное непатентованное название Тоцилизумаб), вкладываемой в каждую упаковку препарата и поэтому доступной для всех желающих с ней ознакомиться, написано: «В контролируемых и открытых клинических исследованиях клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением препарата Актемра® и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 13 из 3778 пациентов (0,3%). В основном, данные реакции наблюдались в период между второй и пятой инфузией препарата Актемра® (см. раздел «Особые указания»)». Другими данными с более подробным описанием отмеченных в инструкции этих нечастых (по градации, приводящейся в этой же инструкции) реакций мы не располагаем. В литературе описана больная ревматоидным артритом, у которой через 2 дня после первой инфузии ТЦЗ появились слабые эритематозные высыпания на лице, прошедшие через несколько дней. Спустя сутки после второй инфузии вновь возникли



Рис. 2. Изменения на коже бедер на 3-й день неблагоприятной реакции

кла эритема на лице и груди, исчезнувшая через несколько дней без лечения. После третьей инфузии через несколько часов развилась генерализованная эритема на всей поверхности тела, сопровождавшаяся выраженным зудом. В анализе крови отмечалась эозинофилия (15%), температура тела не повышалась. Диагностирована эритродермия, индуцированная ТЦЗ. После отмены ТЦЗ и локального применения ГК сыпь прошла. Авторы этого сообщения также нашли единственное в англоязычной литературе описание индуцированной введением ТЦЗ геморрагической сыпи на коже рук и ног, сопровождавшейся онемением, с последующим возникновением участка некроза и язвы на левой ноге. После применения пульс-терапии ГК язва эпителизировалась, онемение уменьшилось [13].

Таким образом, впервые в России мы наблюдали отсроченную неблагоприятную реакцию (фебрильная лихорадка, зудящий дерматит, выраженный палочкоядерный сдвиг в показателях периферической крови) на ТЦЗ, диагностированную как «лекарственная болезнь».

ЛИТЕРАТУРА

1. Bywaters E.G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121–33.
2. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology. *Lancet* 1896;1:1120–5.
3. Nakahara H., Mima T., Yoshio-Hoshino N. et al. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 2009;19:69–72.
4. Matsumoto K., Nagashima T., Takatori S. et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:485–7.
5. De Bandt M., Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153–4.
6. Perdan-Pirkmajer K., Praprotnik S., Tomsic M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010;29:1465–7.
7. Sumida K., Ubara Y., Hoshino J. et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2010;29:1191–4.
8. Sabnis G.R., Gokhale Y.A., Kulkarni U.P. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis – efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2011;40:365–8.
9. Puechal X., DeBandt M., Berthelot J.M. et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2011;63:155–9.
10. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424–30.
11. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
12. Nakamura M., Tokura Y. Tocilizumab-induced erythroderma. *Eur J Dermatol* 2009;19:273–4.
13. Sugiura F., Kojima T., Oguchi T. et al. A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2009;19:199–203.