

Г.М. Тарасова, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина, Ю.А. Олонин, Е.Л. Насонов

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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА ПРИ СИНДРОМЕ СТИЛЛА У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

**Контакты:** Галина Михайловна Тарасова [verizub@gmail.com](mailto:verizub@gmail.com)

**Contact:** Galina Mikhailovna Tarasova [verizub@gmail.com](mailto:verizub@gmail.com)

Синдром Стилла взрослых (ССВ) — редкое мультиорганное заболевание неизвестной этиологии. Впервые G. Still описал болезнь, получившую его имя, у детей, но в настоящее время ее принято рассматривать не как особую нозологию, а как системный вариант ювенильного артрита (СВЮА). ССВ был выделен позднее, и сейчас как самостоятельная нозологическая форма он входит в группу серонегативных ревматоидных артритов (M06.1 по МКБ-10).

Общими для СВЮА и ССВ признаками являются: длительная лихорадка, артрит или стойкие артралгии, макулопапулезная сыпь, лимфоаденопатия, полисерозит. При лабораторном исследовании отмечаются лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение острофазовых показателей и ферритина; особое значение при этом придают снижению гликозилированной формы ферритина в сыворотке крови [2].

В патогенезе ССВ обсуждается роль провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 18 [11].

В связи с низкой частотой заболевания и гетерогенностью клинических признаков сложно проводить исследования по лечению ССВ, соответствующие требованиям доказательной медицины. В литературе приводятся данные ретроспективного анализа или ограниченных проспективных исследований. Терапия ударными дозами глюкокортикоидов (ГК) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в том числе метотрексатом (МТ), лефлуномидом, циклоспорином А, как и иммуноглобулином, не дают стойкого эффекта. Применение ингибиторов ФНО  $\alpha$  инфликсимаба и этанерцепта также дало неоднозначные результаты. Лечение ССВ блокатором ИЛ 6 тоцилизумабом в сочетании с ГК и МТ позволило через 7 мес отменить два последних препарата. Однако через 18 мес монотерапии развилась острая цитомегаловирусная инфекция, что послужило причиной отмены тоцилизумаба [6].

Принимая во внимание активацию лимфоидной ткани при ССВ, наличие В-иммунобластов в лимфатических узлах, случаи развития В-клеточных лимфом при ССВ, большие надежды в лечении этого заболевания возлагают на блокатор CD20+ -клеток ритуксимаб.

В доступной литературе мы встретили 3 сообщения об успешном лечении ССВ ритуксимабом.

В первом [7] представлены краткие данные об эффективном применении ритуксимаба у 2 пациентов с ССВ. Несмотря на терапию преднизолоном, МТ, циклоспорином, лефлуномидом, циклофосфамидом, внутривенным иммуноглобулином, у пациентов сохранялась высокая активность заболевания с рецидивами лихорадки, сыпи, синовита, повышением уровня сывороточного ферритина и С-реактивного белка. Применение ингибиторов ФНО  $\alpha$

этанерцепта и инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в комбинации с МТ и преднизолоном >30 мг/сут также оказалось неэффективным. Через 2 нед после прекращения вышеуказанной терапии проведено 2 инфузии ритуксимаба по 375 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с внутривенным введением 100 мг преднизолона с 4-недельным интервалом, в результате чего, на фоне деплеции В-клеток, купированы практически все клинические проявления ССВ, доза преднизолона постепенно снижена с 50 до 5 мг/сут. В течение последующих 6 мес пациенты оставались в состоянии ремиссии, продолжая прием МТ или циклоспорина. За период наблюдения не было зарегистрировано каких-либо серьезных осложнений, в том числе инфекционных.

Авторы второго сообщения [12] наблюдали 59-летнего больного ССВ, у которого использование инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в комбинации с МТ эффекта не дало. Последующее введение 50 мг этанерцепта еженедельно в комбинации с МТ привело только к временному улучшению в течении болезни. Через 18 мес препарат был отменен из-за легочной инфекции. Вскоре возник рецидив заболевания и вновь потребовались высокие дозы ГК для контроля воспаления. Введение ритуксимаба в комбинации с МТ привело к быстрому исчезновению лихорадки, регрессии полиартрита.

В отечественной литературе мы не нашли данных о лечении ССВ ритуксимабом. Мы наблюдали больного 29 лет, страдавшего ССВ и гепатитом С.

Из анамнеза известно, что в 2-летнем возрасте у пациента был диагностирован «аллергосепсис Висслера—Фанкони», проведена терапия преднизолоном 20 мг/сут далагиллом 250 мг/сут и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — с позитивным эффектом. Рецидивы болезни были в 7- и 11-летнем возрасте с типичной клинической картиной: полиартрит, лихорадка, макулопапулезная сыпь, гепатоспленомегалия и высокая лабораторная активность. Обострения купировали назначением ГК (преднизолон в дозе до 2 мг/кг в сутки), НПВП и аминохинолиновых препаратов. Обострения заболевания продолжались в среднем около 4 мес, прием ГК — до 1 года с полной отменой. Между обострениями состояние пациента оставалось удовлетворительным, поддерживающая терапия не проводилась. В 11-летнем возрасте после переливания крови у пациента развился острый гепатит, который лишь через 8 лет (в 1999 г.) был идентифицирован как вирусный гепатит С.

В январе 2004 г., в возрасте 24 лет, — очередное обострение заболевания: фебрильная температура, боли в горле, нестойкая розовая пятнистая сыпь, полиартралгии, генерализованные миалгии, длительная общая скованность, лейкоцитоз, высокая СОЭ, умеренное повышение печеночных ферментов. Терапия преднизолоном в дозе 40—60

мг/сут — без эффекта. В анализе крови сохранялись: лейкоцитоз (до  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг (24%), анемия (Hb 84 г/л), СОЭ 55 мм/ч. В этот период консультирован инфекционистом, дано заключение: хронический вирусный гепатит С с минимальной активностью процесса, противовирусное лечение не требуется.

В мае 2004 г. впервые госпитализирован в НИИР РАМН, где после обследования поставлен диагноз «синдром Стилла». Проводилась терапия: преднизолон 70 мг/сут, 3 сеанса плазмафереза с синхронным введением метилпреднизолона (на курс 2000 мг) и МТ (на курс 100 мг), повторное внутривенное введение метилпреднизолона 250 мг и МТ 20 мг, внутривенно иммуноглобулин в общей дозе 32,5 г. На фоне лечения положительная динамика проявилась лишь снижением температуры до субфебрильной (на короткий период), при сохранении выраженных артралгий, общей слабости, высоких показателей воспалительной активности, что послужило показанием для назначения инфликсимаба. На 5-й день после внутривенного введения 200 мг инфликсимаба отмечено повышение уровня печеночных ферментов: АСТ до 117 ед. (норма до 38), АЛТ до 619 ед. (норма до 40). Клинический эффект (нормализация температуры, уменьшение болевого синдрома) был нестойким. Через 2 нед вновь повысилась температура до  $39,5^\circ\text{C}$ , резко усилились боли в суставах и мышцах. Через 1 мес после первого введения, при нормализации печеночных ферментов, пациенту повторно был введен инфликсимаб в дозе 300 мг, эффекта не получено. Далее, в течение года, заболевание протекало волнообразно, с кратковременными эпизодами незначительного улучшения. Сохранялись лихорадочный синдром, генерализованные артралгии и миалгии, скованность, слабость, повышенное потоотделение, сформировались небольшие сгибательные контрактуры локтевых суставов. Пациент практически не вставал с постели. Самостоятельно снизил дозу преднизолона до 15 мг, продолжал прием НПВП.

При стационарном обследовании в мае 2005 г. (НИИР РАМН): Hb 59 г/л, лейкоциты  $10,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные лейкоциты 24%, СОЭ 80 мм/ч, СРБ 7,8 мг% (норма до 1,0). В связи с тяжелым состоянием больного преднизолон заменен на метипред, его доза увеличена до 80 мг/сут, назначен лефлуномид — 20 мг/сут. Сразу после начала терапии отмечался выраженный положительный эффект: нормализовалась температура, исчезли скованность, потливость, значительно уменьшились боли в суставах и мышцах, пациент стал ходить на костылях. В анализах крови отмечалась нормализация показателей воспалительной активности. Однако через 2 мес возникла выраженная тромбоцитопения ( $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), а затем развился herpes zoster тяжелого течения с поражением кожи головы, высокой лихорадкой и сильнейшим болевым синдромом в месте поражения. Лефлуномид был отменен. Из-за тяжести состояния пациент вновь перестал вставать, и в этот период у него сформировались сгибательные контрактуры коленных суставов. Вслед за этим проявились побочные явления стероидной терапии: сахарный диабет, потребовавший назначения инсулина, артериальная гипертензия, значительная прибавка массы тела, фурункулез, стероидная катаракта. Эти симптомы нивелировались только при снижении дозы метипреда до 16 мг/сут, но при этом вернулись клинические проявления основного заболевания, пациент похудел со значительной потерей мышечной массы, особенно в области нижних конечностей (атрофия мышц голени и бедра). С лета 2007 г. и вплоть до июня 2008 г. у па-

циента рецидивировал гнойный бурсит в области левого коленного сустава, лечение по месту жительства, в том числе и в хирургическом стационаре, — без эффекта. В июне 2008 г. пациент госпитализирован в НИИР РАМН. При рентгеновском и ультразвуковом обследовании исключен остеомиелит левого коленного сустава. Проведена хирургическая санация гнойного очага, при посеве отделяемого из раны выявлен золотистый стафилококк. Проводилась антибиотикотерапия препаратами цефалоспоринового ряда и фторхинолонами в течение 5 нед, иммуноглобулин нормальный человеческий внутривенно, местное лечение — с купированием воспалительного процесса. Базисная терапия из-за наличия очага гнойной инфекции в этот период не назначалась, больной продолжал прием метипреда в дозе 16 мг/сут, вольгарена 100—150 мг/сут. После комплексного лечения рецидива инфекции не отмечено.

Очередная госпитализация в НИИР РАМН в сентябре 2008 г.: состояние при поступлении средней тяжести, медикаментозный синдром Иценко—Кушинга, выраженная генерализованная амиотрофия, полиартрит, обездвижен из-за сгибательных контрактур коленных суставов ( $66^\circ$ ), выраженного болевого синдрома в суставах, шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, мышцах. При обследовании: Hb 89 г/л, лейкоциты  $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные 6%, СОЭ 47 мм/ч, СРБ 2,7 мг% (норма до 0,5),  $\gamma$ -глобулины 30%, ЦИК 213 опт. ед., РФ 1/160, криоглобулины +4, АНФ отр., печеночные ферменты — в пределах нормы.

Принимая во внимание тяжелое течение заболевания, длительное и стойкое повышение параметров воспалительной активности, отсутствие эффекта и развитие побочных явлений от применения МТ, лефлуномида и инфликсимаба, больному назначена терапия ритуксимабом по 1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 2 нед, в сочетании с циклоспорином А (100 мг/сут). Перед каждым введением ритуксимаба был введен метилпреднизолон в дозе 250 мг. На фоне лечения, в течение 1 мес, достигнута отчетливая положительная динамика: стойкая нормализация температуры, уменьшение количества воспаленных (с 13 до 7) и болезненных (с 27 до 15) суставов, скованности, миалгий. Значительно улучшились лабораторные показатели: Hb 120 г/л, СОЭ 22 мм/ч, СРБ 1,0 мг%,  $\gamma$ -глобулины 23%, криоглобулины отр., ЦИК 182 опт. ед., РФ 1/160, АНФ отр.; печеночные ферменты оставались в пределах нормы. Побочных эффектов проводимой терапии не отмечено. После выписки состояние больного оставалось стабильным. Доза метипреда к июню 2009 г. снижена до 12 мг/сут.

Повторное введение ритуксимаба (с предварительным введением 250 мг метилпреднизолона) проведено в клинике НИИР РАМН в июне 2009 г. (через 8,5 мес после первого курса) в дозе 500 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 2 нед.

При поступлении в клинику общее состояние пациента удовлетворительное, передвигается на сидячей коляске, умеренно выраженный медикаментозный синдром Иценко—Кушинга, генерализованная гипотрофия, особенно мышц нижних конечностей, незначительные экссуциративные изменения в лучезапястных и левом коленном суставах, сгибательные контрактуры коленных (около  $50^\circ$ ) и тазобедренных (около  $20^\circ$ ) суставов, боли при пальпации периартикулярных областей плечевых суставов, шейного отдела позвоночника, усиление грудного кифоза, S-образный грудной сколиоз. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены, периферических

Применение ритуксимаба при синдроме Стилла взрослых

Автор Сообщения	Пациент	Предшествующая базисная терапия/Эффект	Предшествующая терапия биологическими препаратами/Эффект	Режим введения ритуксимаба	Побочные эффекты	Поддерживающая базисная терапия	Срок наблюдения/Эффект
Ahmedi-Simab K. et al. [7]	1-й пациент	ПЗ* >30 мг/сут + метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, циклофосфамид Внутривенно Иммуноглобулин Без эффекта	Инфликсимаб 5 мг/кг Этанерцепт Без эффекта Этанерцепт Без эффекта	<b>Ритуксимаб</b> 375 мг/м <sup>2</sup> + ПЗ 100 мг внутривенно 2 раза с интервалом 4 нед 1 курс	Не наблюдались	ПЗ 5 мг/сут + Циклоспорин ПЗ 5 мг/сут + метотрексат	6 мес Эффект сохраняется
Bartoloni E. et al. [12]	Мужчина 59 лет	ПЗ >30 мг/сут + метотрексат Без эффекта	<b>Инфликсимаб</b> 5 мг/кг Без эффекта <b>Этанерцепт</b> 50 мг/нед С развитием инфекц. осложнений ( <i>Streptococcus faecium pneumoniae</i> )	<b>Ритуксимаб</b> 1000 мг 2 раза с интервалом 2 нед 3 курса с интервалом 6 мес	Не наблюдались	ПЗ 5 мг/сут + метотрексат	12 мес Эффект сохраняется
Настоящее сообщение	Мужчина 29 лет	ПЗ >30 мг/сут + метотрексат, пульс-терапия, внутривенно иммуноглобулин, лефлуномид Без эффекта, с побочными проявлениями на фоне приема лефлуномида и ПЗ	<b>Инфликсимаб</b> 3–4 мг/кг Без эффекта, с побочными проявлениями (повышение АЛТ, АСТ)	<b>Ритуксимаб</b> 1000 мг + метипред 250 мг внутривенно 2 раза с интервалом 2 нед 2-й курс через 8,5 мес 500 мг + метипред 250 мг внутривенно 2 раза с интервалом 2 нед	Не наблюдались	Метипред 8 мг/сут + циклоспорин А 100 мг/сут	18 мес Эффект сохраняется

Примечание. ПЗ — преднизолон.

отеков нет. При обследовании: в анализе крови — Hb 150 г/л, лейкоциты  $6,3 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 6%, тромбоциты  $184,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 22 мм/ч, печеночные ферменты в пределах нормы, СРБ 0,7 мг%, вчСРБ 34,1 мг/л (норма 0–5),  $\gamma$ -глобулины 22,13%, ЦИК 77 опт. ед., РФ 1/80, АЦП 0,7 (норма 0–5), криоглобулины +1, АНФ отр., В-клетки (CD19+) 0,162% (деплегия); анализ мочи без патологии; ПЦР HCV положительный,  $9,8 \cdot 10^5$  копий РНК/мл (низкая степень репликации). УЗИ суставов — выявлено небольшое количество жидкости в тазобедренных, коленных, правом плечевом суставах. При проведении МРТ кистей — выраженный синовит межзапястных и лучезапястных суставов, киста головки V пястной кости справа; единичная эрозия головки левой лучевой кости.

Повторное введение ритуксимаба пациент перенес хорошо, также была продолжена терапия метипредом 12 мг/сут, циклоспорином А 100 мг/сут, противоостеопоротическими препаратами, НПВП — не постоянно, при усилении болевого синдрома. В сентябре 2009 г., через 3 мес после повторного введения препарата, пациент был вновь госпитализирован в НИИР РАМН для продолжения активных реабилитационных мероприятий: лечебная физкультура, электромиостимуляция, занятия в тренажерном зале, электрофорез с лидазой на коленные суставы, трудотерапия. В результате активных занятий контрактуры коленных суставов уменьшились до 40–30°, пациент смог встать на костыли и самостоятельно передвигаться на короткое расстояние (несмотря на сохраняющиеся контрактуры коленных и тазобедренных суставов). И, что не менее важно, у больного практически исчезли симптомы депрессии, сохранявшиеся в течение всего периода наблюдения. К концу лечения в клинике доза метипреда снижена до 10 мг/сут. 4 ноября больной выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях и рекомендациями продолжить введение ритуксимаба с интервалом 6–8 мес, снизить дозу метипреда до 8 мг/сут.

Мы обобщили представленные данные по применению ритуксимаба при ССВ в сводной таблице.

**Обсуждение.** Начало заболевания у нашего пациента в 3-летнем возрасте протекало по типу ювенильного идиопатического артрита с

системными проявлениями, который удалось купировать применением преднизолона в дозе 20 мг/сут, НПВП и аминохинолиновых препаратов. Однако с 7-летнего возраста болезнь принимает постоянно рецидивирующее течение со светлыми промежутками в несколько лет, требующее, при обострении, применения высоких доз ГК. В 1999 г. у пациента выявлен вирусный гепатит С.

Наличие вирусного гепатита служит ограничением для назначения МТ и лефлуномида при ревматоидном артрите (РА) из-за их гепатотоксичности. Однако их применение у отдельных больных не оказывало отрицательного действия на течение гепатита [8]. Наша попытка назначения МТ у данного пациента (в составе комплексной, в том числе интенсивной, терапии) оказала краткосрочный эффект лишь в отношении лихорадочного синдрома. При этом было отмечено умеренное (двукратное) повышение печеночных ферментов. Терапия первым зарегистрирован-

ным в России ингибитором ФНО  $\alpha$  инфликсимабом (2 введения препарата в дозе 200 и 300 мг) также не привела к стабилизации процесса, а повышение печеночных ферментов после инфузии достигало 15-кратного уровня.

В целом, эффект терапии ритуксимабом у данного больного можно расценить как очень хороший, особенно с учетом предшествующей тяжести состояния больного и сложностей, возникших при лечении заболевания. Однако, принимая во внимание сохраняющиеся клинические проявления и умеренное повышение показателей воспалительной активности (СРБ, СОЭ), при следующем введении ритуксимаба целесообразно повышение разовой дозы препарата до 1000 мг, а курсовой — соответственно до 2000 мг.

Данное наблюдение позволяет надеяться, что использование ритуксимаба может значительно улучшить прогноз при ССВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424—30.
2. Hamidou M.A., Denis M., Barbarot S. et al. Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:605.
3. Sono H., Matsuo K., Miyazato H. et al. A case of adult onset Still's disease complicated by non-Hodgkin's lymphoma. *Lupus* 2000;9:468—70.
4. Fautrel B., Sibilia J., Mariette X. et al. Tumor necrosis factor a blocking agents in refractory adult Still's disease; an observation study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):262—6.
5. Lequerre T., Quartier P., Rosselini D. et al. IL-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):302—8.
6. De Bandt M., Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153—4.
7. Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Jankowiak C. et al. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with retuximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1117—8.
8. Nissen M.I., Fontanges E., Allam Y. et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Reumatology* (Oxford) 2005;44(8):1016—20.
9. Chuang E., Del Vecchio A., Smolinski S. et al. Biomedicines to reduce inflammation but not viral load in chronic HCV—what's the cause? *Trends Biotechnol* 2004;22(10):517—23.
10. Antonelli A., Ferry C., Galeazzi M. et al. HCV-infection: pathogenesis, clinical manifestation and therapy. *Clin Exp Rheum* 2008;26(1):39—47.
11. Efthimiou P., Georgy S. Pathogenesis and management of AOSD. *Semin Arthr Rheum* 2006;36:144—52.
12. Bartoloni E., Alunno A., Luccioli F. et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exper Rheum* 2009;27(5):888—9.

Поступила 22.03.2010