

Узелковый полиартериит – непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб

Муравьев Ю.В.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Лебедева В.В.¹, Аламанкина С.Ю.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Описано возникновение узелкового полиартериита у больной ревматоидным артритом в период лечения тофацитинибом. Рассмотрены причины, по которым это состояние следует считать непредвиденной пограничной парадоксальной неблагоприятной реакцией.

Ключевые слова: тофацитиниб; парадоксальная неблагоприятная реакция; васкулит; узелковый полиартериит.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Раденска-Лоповок СГ, Лебедева ВВ, Аламанкина СЮ. Узелковый полиартериит – непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб. Современная ревматология. 2019;13(3):142–143.

Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib

Muraviev Yu.V.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Lebedeva V.V.¹, Alamankina S.Yu.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²11, Rossilimo St., Build. 1, Moscow 119021

The paper describes the occurrence of polyarteritis nodosa in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tofacitinib. It considers the reasons why this condition should be regarded as an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction.

Keywords: tofacitinib; paradoxical adverse reaction; vasculitis; polyarteritis nodosa.

Contact: Yuri Vladimirovich Muraviev; murawyu@mail.ru

For reference: Muraviev YuV, Radenska-Lopovok SG, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):142–143.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143

Тофацитиниб (ТОФА) – первый противоревматический препарат нового класса лекарственных средств (ЛС), известных как селективные ингибиторы JAK-киназ, зарегистрированный Минздравом России для лечения взрослых больных с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) и недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В инструкции по медицинскому применению этого ЛС, утвержденной Минздравом России 16.03.2013, РУ № ЛП-002026, а также в обзорах и метаанализах, посвященных безопасности ТОФА, отсутствуют сведения о возможности развития такой неблагоприятной реакции (НР), как васкулит, в частности узелковый полиартериит [1–3]. Поэтому данную НР следует считать непредвиденной, и сообщение о ее возникновении у больной РА в период лечения ТОФА представляется важным для практикующих врачей.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больная А., 59 лет, была госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2016 г. с жалобами на резко болезненные уплотнения на бедрах и голенях и изъязвления в области этих уплотнений на голенях, а также на боль в левом голеностопном и тазобедренных суставах, утреннюю скованность в течение часа.

Считает себя больной с октября 2003 г. В апреле 2004 г. в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагностирован се-

ропозитивный РА и в качестве БПВП назначен метотрексат (МТ) 7,5 мг/нед. Достигнутая медикаментозная ремиссия продолжалась до ноября 2005 г., после чего зафиксировано постепенно нарастающее ухудшение, в последующие полгода наблюдалась длительная утренняя скованность, присоединились боль и припухлость многих суставов, похудела на 15 кг, появился ревматоидный узелок. В период повторной госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июле 2006 г. доза МТ увеличена до 20 мг/нед. Получала МТ и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по требованию. Выполнены две реконструктивные операции на стопах. Несмотря на терапию, сохранялись артрит и повышение лабораторных показателей воспалительной активности. В связи с этим с ноября 2015 г. к терапии был добавлен ТОФА (яквинус) по 10 мг/сут, достигнута низкая активность РА (DAS28=3,0). Однако в конце мая 2016 г. развилась клиническая картина васкулита с повышением лабораторных признаков активности, в июне ТОФА был отменен.

Объективные данные: состояние средней тяжести, кожа сухая, истонченная, на передней поверхности голеней – язвы в стадии заживления, на внутренней поверхности правого бедра – резко болезненные уплотнения с язвами и истечением сукровицы. Отмечалась высокая воспалительная активность (DAS28=5,72). В анализе крови: Нв – 125 г/л, тр. – 240×10^9 /л, л. – $6,0 \times 10^9$ /л; СОЭ – 22 мм/ч, СРБ – 42 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) –

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

413 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 195 Ед/мл, фактор некроза опухоли α (ФНОα) – 13,9 пг/мл.

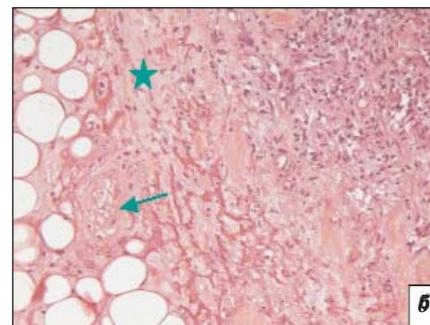
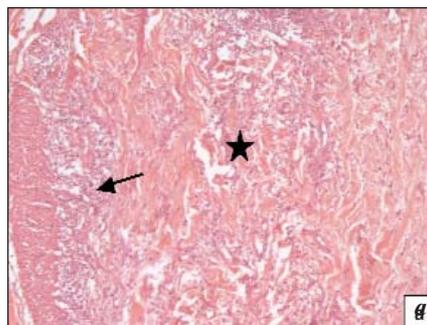
Рентгенологическое исследование кистей и дистальных отделов стоп: распространенный умеренный остеопороз, немногочисленные кистовидные просветления костной ткани, щели ряда суставов сужены, немногочисленные эрозии костей/суставных поверхностей, подвывихи отдельных суставов.

УЗИ мягких тканей: в области наружной поверхности середины бедра слева определяются участки локального диффузного уплотнения структуры подкожного жирового слоя, ограниченные жидкостными септами (жидкостный компонент минимальный) с областями небольшого усиления васкуляризации. Справа, в проекции нижней трети бедра по внутренней поверхности, – аналогичные изменения, но со значительно более выраженным жидкостным компонентом; по задней поверхности голени визуализируется глыбкообразная структура немного уплотненной подкожной жировой клетчатки (ПЖК) с минимальными жидкостными септами.

Гистологическое исследование биоптата кожного лоскута с ПЖК: в биоптате кожи преобладают лимфогистиоцитарные инфильтраты, отек и некроз дермы. Воспалительные изменения также располагаются периваскулярно и вокруг протоков потовых желез. Имеются множественные продуктивно-деструктивные и деструктивные васкулиты (см. рисунок, а). В ПЖК отмечаются очаги липонекроза и выраженное лимфогистиоцитарное воспаление жировых долек (см. рисунок, б). Сделано заключение о наличии продуктивно-деструктивного васкулита кожи и ПЖК и остро, преимущественно лобулярного, панникулита. Описанные морфологические изменения могут иметь место при узелковом полиартериите с поражением кожи и при других системных васкулитах.

Диагноз: РА серопозитивный, активность высокая (DAS28=5,72), эрозивный (рентгенологическая стадия III), РФ+, АЦЦП+, функциональный класс III. Узелковый полиартериит (язвенно-некротический васкулит с панникулитом), индуцированный ТОФА.

В период госпитализации больная получала МТ (20 мг/нед), фолиевую кислоту 5 мг/нед, НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), омес 20 мг/сут, актовегин внутривенно. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии консилиумом специалистов клиники принято решение о назначении ритуксимаба 1000 мг внутривенно на фоне продолжающегося приема МТ 20 мг/нед.



Больная С., 59 лет: а – кожа: массивные лимфогистиоцитарные инфильтраты, деструктивный васкулит (стрелка). Отек и некроз дермы (звездочка); б – ПЖК: лобулярное воспаление, липонекроз (звездочка). Деструктивный васкулит (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Через 6 мес рекомендован повторный курс терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг.

Обсуждение. С появлением новых классов ЛС возник новый тип НР – парадоксальные НР, т. е. случаи развития во время применения ЛС патологических состояний, которые обычно лечатся этим классом ЛС. Таким образом, если ЛС изначально имеет доказанный эффект при том заболевании, которое оно вызвало, парадоксальная НР классифицируется как «истинная», или «подлинная» [4]. Примером может служить возникновение псориаза в период применения ингибиторов ФНОα [5]. Выделяют также «пограничные» парадоксальные НР. К ним относятся возникшие в период применения ЛС патологические состояния, не являющиеся показанием для назначения этих препаратов, несмотря на логическую обоснованность. Так, саркоидоз может развиваться в период терапии ингибиторами ФНОα, которые не одобрены для его лечения [4]. При оценке причинно-следственной связи НР с использованием ТОФА у нашей пациентки установлена «вероятная» степень по шкале С.А. Naranjo и соавт. [6].

Таким образом, описанные симптомы васкулита (узелковый полиартериит), возникшие на фоне лечения ТОФА, следует считать непредвиденной пограничной парадоксальной НР, поскольку назначение ТОФА логически обоснованно при узелковом полиартериите и в единичном случае он был эффективен при этом заболевании [7]. Однако официального одобрения для такого лечения не получено, и узелковый полиартериит не является показанием для терапии ТОФА. У нашей пациентки этот препарат стал вероятной причиной НР, информация о которой отсутствует в инструкции по его применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):871-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203116. Epub 2013 Apr 18.
2. He Y, Wong AY, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Oct 18;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298.
3. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid

- arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 17; 11:CD012437.
4. Toussiroit G, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016 Jul 15;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239. eCollection 2016.
5. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treat-

- ment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jul;5(4):421-31. doi: 10.1586/eci.09.18.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2): 239-45.
7. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, et al. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: a tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2214-2216. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330. Epub 2016 Aug 24.

Поступила 7.06.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.