

Терапия этанерцептом у больных спондилоартритами с риском развития туберкулеза (клиническое описание)

О.А. Румянцева, к.м.н., член Ассоциации ревматологов России

Ш. Эрдес, профессор, д.м.н., член Ассоциации ревматологов России

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва, Россия

В данной статье приведены результаты клинического наблюдения за 9 больными с активным спондилоартритом, которым проводилась терапия ингибиторами ФНО-альфа – препаратом этанерцепт. Особенностью данной группы больных являлся риск развития туберкулеза, так как эти пациенты имели латентный туберкулез или перенесенный излеченный туберкулез в анамнезе. Результаты наблюдения продемонстрировали эффективность этанерцепта и его безопасность в отношении риска реактивации туберкулеза.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, туберкулез, ингибиторы ФНО- α , этанерцепт.

Therapy with etanercept in patients with spondyloarthritis with a risk of developing tuberculosis (clinical description)

Rumyantseva O.A., Erdes Sh.

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

This article presents the results of clinical observation of 9 patients with active spondyloarthritis, who were treated with TNF-alpha inhibitors etanercept. The peculiarity of this group of patients was the risk of developing tuberculosis, as these patients had latent tuberculosis or a history of previous cured tuberculosis. The results of the observation demonstrated the effectiveness of etanercept and its safety with respect to the risk of reactivation of tuberculosis.

Key words: spondylitis, ankylosing spondylitis, tuberculosis, inhibitors of TNF- α , etanercept.

Спондилоартриты (СПА) – это группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими/МРТ (выявленными на магнитно-резонансной томографии) и генетическими особенностями. Особое значение имеет выявление ранних форм СПА, особенно аксиального спондилоартрита – варианта с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов. Группа аксиальных спондилоартритов включает две клинические категории – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит и анкилозирующий спондилит (АС) [1]. Ранняя диагностика позволяет как можно раньше начать эффективную противовоспалительную терапию и, тем самым, улучшить прогноз и снизить инвалидизацию у данных больных. В настоящее время терапия аксиального спондилоартрита проводится с обязательным назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у больных с периферическим артритом – с использованием сульфасалазина и локальных инъекций глюкокортикоидов [2]. При неэффективности данной терапии, наличии факторов неблагоприятного прогноза больным назначаются генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), которые позволяют добиться значительного улучшения или стойкой ремиссии заболевания [3]. Однако их применение связано с проблемой безопасности лечения, так как известно, что ингибиторы ФНО- α могут повышать риск развития тяжелых инфекций и реактивацию латентной инфекции, в первую очередь, туберкулеза (ТБ). Для лечения СПА в настоя-

щее время зарегистрировано 5 препаратов из группы ингибиторов ФНО- α , 4 из которых представляют собой моноклональные антитела (МАТ) к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пегол) и один – растворимый рецептор ФНО- α – этанерцепт (ЭТЦ), который был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения СПА в 2009 г.

ФНО- α является ключевым провоспалительным цитокином, роль которого при инфекциях очень многообразна, в частности, он способствует образованию гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток. Таким образом, блокада ФНО- α может приводить к снижению иммунной защиты организма и повышению риска инфекций. Действительно, на фоне использования ингибиторов ФНО- α было зарегистрировано увеличение частоты инфекций дыхательных, мочевыводящих путей, оппортунистических инфекций, ТБ. Причем ТБ чаще развивался в первые месяцы от начала терапии, что может свидетельствовать о реактивации имеющейся у больных латентной микобактериальной инфекции.

В клинических исследованиях ингибиторов ФНО- α случаи ТБ регистрировались на терапии МАТ (инфликсимаб, адалимумаб), на терапии ЭТЦ не было выявлено ни одного случая ТБ. По результатам наблюдений Британского общества по ревматологии было показано, что ЭТЦ является наиболее безопасным препаратом по сравнению с МАТ в отношении риска развития внутриклеточных бактериальных инфекций, включая ТБ [4]. Это обусловлено коротким периодом полувыведения препарата и его неспособностью влиять на туберкулезную гранулему и высвобождение микобактерий. По данным

португальских ревматологов, наблюдавших за 960 пациентами, получавшими ингибиторы ФНО- α , наиболее безопасным был ЭТЦ: ТБ развился у 1,5% больных на инфликсимабе, у 2,3% на адалимумабе, и только у 0,3% на ЭТЦ [5]. В исследовании Kim E.M. и соавт. была выявлена низкая частота ТБ на фоне терапии ЭТЦ в сравнении с МАТ, поэтому терапия ЭТЦ наиболее безопасна у больных АС с риском развития ТБ [6]. У больных активным СПА ЭТЦ является препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО- α при наличии в анамнезе перенесенного ранее ТБ и/или у пациентов с положительным Диаскинтестом [7].

В 2008 г. были созданы российские рекомендации по диагностике туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями [8]. Данные рекомендации содержат алгоритм обследования больных при лечении ингибиторами ФНО- α , алгоритм действий при обследовании больных для выявления активного туберкулеза, посттуберкулезных изменений, латентной туберкулезной инфекции, рекомендации по превентивному лечению больных с латентной туберкулезной инфекцией.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по АС, перед назначением ингибиторов ФНО- α обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту или Диаскин-тест (квантифероновый тест) и рентгенография легких) и повторение его раз в 6 месяцев на фоне терапии. При назначении терапии ингибиторами ФНО- α следует учитывать наличие внепозвоночных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата. При высоком риске активации туберкулезной инфекции применение растворимых рецепторов (ЭТЦ) более предпочтительно [9].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено наблюдение за 9 больными активным СПА с анализом эффективности и переносимости длительной терапии ЭТЦ (не менее года), у 5 из которых был ТБ в анамнезе и у 4-х исходно положительный Диаскинтест. Средний возраст больных составил 46 (23–72) лет, HLA-B27 выявлен у 100% больных. Возможность лечения больных ЭТЦ подтверждена фтизиатром после тщательного обследования больных (КТ легких, консультация фтизиатра). Больным с положительным Диаскинтестом проводилась превентивная терапия изониазидом в течение 3-х месяцев (не менее 1 месяца до начала применения ЭТЦ и 2 месяцев после). У 6 больных ЭТЦ был назначен в качестве 1-го ингибитора ФНО- α , у двух больных на фоне терапии инфликсимабом наблюдался ТБ легких, а у третьего – вираж Диаскинтеста. Этим трем больным ЭТЦ был назначен в качестве 2-го ингибитора ФНО- α . Средняя длительность лечения ЭТЦ на момент анализа составила 3,5 года (от 1 года до 6 лет) (табл 1).

У всех больных наблюдалась высокая эффективность и хорошая переносимость ЭТЦ, случаев обострения латентного ТБ не было. Особое внимание обращает на себя клиническое наблюдение (представлено ниже) за пациентом после излеченного инфильтративного ТБ верхней доли правого легкого, развившегося на фоне терапии инфликсимабом, которому в дальнейшем продолжена терапия ингибиторами ФНО- α (ЭТЦ). Этот пациент

Таблица 1. Исходная характеристика больных спондилоартитом

Показатели	Больные с активным СПА (n=9)	
Средний возраст (годы)	46 (30–72)	
HLA-B27 «+», n (%)	9 (100)	
ЭТЦ – первый препарат, n (%)	6 (67)	
ЭТЦ – второй препарат, n (%)	3 (33)	
	n=1 Вираж Диаскинтеста на фоне инфликсимаба	n=2 После излеченного ТБ легкого, развившегося на фоне терапии инфликсимабом
Средняя длительность терапии ЭТЦ (годы)	3,5 (1–6)	

в настоящее время под наблюдением ревматологов и фтизиатров получает терапию ЭТЦ в течение более 6 лет – с хорошей эффективностью и переносимостью.

Клиническое наблюдение: больной Ч. (1983 г.р.)

Диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27 ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилиит 4 ст., множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в шейном отделе, фиксированный шейно-грудной кифоз), двусторонний коксит (состояние после эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 2009г), деструктивный артрит левого плечевого сустава с ретрактивным капсулитом, энтезопатии, активность высокая (BASDAI-4,8), ФН 2.

Заболел в 14-тилетнем возрасте, когда появились боли в поясничном отделе позвоночника, в возрасте 15 лет присоединились боли в правом коленном суставе, а в дальнейшем – боли и резкое ограничение движений в левом тазобедренном суставе, выраженные боли и ограничения движений в левом плечевом суставе, боли в грудном отделе позвоночника. Принимал различные НПВП с неполным эффектом. Признаки спондилита и артрита периферических суставов постепенно нарастали, присоединились боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника и сформировалась «поза просителя» (рис. 1). Стойкого эффекта от проводившейся терапии различными НПВП, сульфасалазина в дозе 2 г/сут, глюкокортикоидами (внутрисуставно и внутривенно в виде пульс-терапии) не отмечалось, сохранялся выраженный болевой синдром, нарастали функциональные нарушения. Проводились курсы массажа, физиотерапии, лечебной физкультуры, неоднократно – стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 2006 г. в связи с высокой активностью заболевания начата терапия инфликсимабом, всего было произведено 5 инфузий по схеме в дозе 5 мг/кг – с выраженным положительным эффектом.

Однако в августе 2006 г. после контакта с больным ОРВИ появились катаральные явления, повысилась температура тела до 37,5–38,5 градусов Цельсия, через неделю отметил кашель. Лечился амбулаторно (жаропонижающие, отхар-

квивающие препараты, с 16.08.06 г. – амоксиклав 625 мг 3 раза в день) – без существенного эффекта. 22.08.06 г. был госпитализирован в Институт ревматологии в связи с выявленными клиническими признаками пневмонии. На рентгенограмме обнаружена правосторонняя верхнедолевая пневмония. В первом анализе мокроты (23.08.06 г.) методом люминесцентной микроскопии микобактерий туберкулеза не обнаружено, однако при повторном исследовании (29.08.06 г.) получен положительный результат. Установлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ+. Переведен для дальнейшего лечения в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, где была начата противотуберкулезная антибиотикотерапия (изониазид, рифампицин, авелокс). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 8.11.06 г.: верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме за счет инфильтрации легочной ткани, мелких бронхоэктазов и участков деструкции, вокруг – очаги диссеминации. В анализах мокроты продолжали выявляться микобактерии туберкулеза. Состояние больного оставалось средней тяжести. Рифампицин был заменен на рифабутин, авелокс – на ципрофлоксацин (отменен в январе 2007 г.), назначены также ПАСК, протионамид и этамбутол.

С марта 2007 г. результаты анализа мокроты методом люминесцентной микроскопии и посевов мокроты стали стойко отрицательными. На компьютерной томографии от 15.03.07 г. отмечены уменьшение инфильтрата в верхней доле правого легкого, ячеистый пневмофиброз, частичное рассасывание и уплотнение очаговых изменений в правом легком, гиперплазия бронхопульмональных и трахеобронхиальных внутригрудных лимфоузлов. Во время фибробронхоскопии (27.03.07 г.) выявлен бронходулярный свищ правого верхнедолевого бронха. В апреле 2007 г. к терапии были добавлены изониазид в ингаляциях, рифабутин был заменен на ломфлокс. Неоднократно проводились лечебные фибробронхоскопии с удалением казеозных масс и грануляций и введением раствора изониазида.

На компьютерной томограмме легких от 18.05.07 г. выявлена стабилизация процесса. В течение последующих года больной находился под диспансерным наблюдением, продолжал прием противотуберкулезных препаратов (изониазид, ПАСК, протионамид, этамбутол), ему регулярно проводились лечебные фибробронхоскопии. На фоне проводимой терапии зарубцевался свищ правого верхнедолевого бронха, но сформировал-



Рис. 1. Демонстрация нарушения осанки больного Ч. с фиксированным шейно-грудным кифозом (Расстояние затылок-стена 30 см, формирование «позы просителя»)

ся посттуберкулезный стеноз правого верхнедолевого бронха. Отмечалась положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтрата с формированием пневмофиброза). Состояние больного улучшилось, и в мае 2008 г. он закончил прием противотуберкулезных препаратов. После проведения 10-месячного курса противотуберкулезной терапии констатировано клиническое излечение туберкулеза с остаточными фиброзными изменениями в верхней доле справа.

В конце 2007 г. развилось выраженное обострение анкилозирующего спондилита с нарастанием болей, скованности, ограничения движений во всех отделах позвоночника, плечевых и левом тазобедренном суставах, усилением шейно-грудного кифоза (расстояние затылок-стена – 30 см). Проводилось лечение диклофенаком, внутрисуставным введением дипроспана. Однако эффект этой терапии был незначительным, в 2009 г. в связи развитием деструктивного коксита больному произведено эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

С апреля 2011 г. в связи с высокой активностью заболевания возобновлено лечение ингибиторами ФНО- α : препаратом выбора стал ЭТЦ. На фоне терапии получено улучшение по критериям ASAS40, купированы артриты, энтезиты, переносимость терапии удовлетворительная. Больной находится под наблюдением в МГНЦ борьбы с туберкулезом, клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза не выявлено.

Результаты нашего наблюдения показали, что длительная терапия ЭТЦ высоко эффективна у больных с активным СПА и обладает хорошим профилем безопасности. У больных активным спондилоартритом ЭТЦ может служить препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО- α при наличии в анамнезе перенесенного ранее ТБ и/или латентного ТБ. Полученные нами данные подтверждают, что у больных активным спондилоартритом ЭТЦ наиболее безопасен среди ингибиторов ФНО- α в отношении риска реактивации ТБ.

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–60.
2. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н., Бадокин В.В., Бочкова А.Г. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(приложение 1):67–75.
3. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(приложение 1):75–80.
4. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368–2376.
5. G.E.A.R. Rheumatoid Arthritis study group. Portuguese society for rheumatology. Tuberculosis in patients treated with anti-TNF- α therapy. *The Portuguese experience*. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 498.
6. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, Yoo DH, Kim TH. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2011; 38: 2218–2230.
7. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов ФНО-альфа. *РМЖ*. 2009. Т. 17. № 21. С. 1438–1442.
8. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Ассоциация ревматологов России «Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями». *Пособие для врачей*. Москва, 2008г.
9. Клинические рекомендации по анкилозирующему спондилиту от 2016г (Ассоциация ревматологов России): рубрикатор клинических рекомендаций (протоколов лечения) <http://cr.rosminzdrav.ru>