

## Рецидив синдрома активации макрофагов индуцированный тоцилизумабом у взрослой больной с длительным течением резистентной стероидозависимой болезни Стилла, возникшей в детском возрасте

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Хлабошина В.Н., Божьева Л.А., Никанорова Н.О.  
ФГБНУ «НИИР им.В.А.Насоновой»

Представлена взрослая больная с длительным течением резистентной стероидозависимой болезни Стилла у которой на фоне лечения тоцилизумабом развился рецидив синдрома активации макрофагов, после купирования которого был успешно применен ритуксимаб.

**Ключевые слова:** синдром активации макрофагов, болезнь Стилла, тоцилизумаб, ритуксимаб.

**DOI:** 10.5281/zenodo.4135164

Синдром активации макрофагов (САМ) – серьезное, потенциально фатальное осложнение ревматических заболеваний и в частности болезни Стилла, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), при которой он был впервые описан [1], обусловленное выраженными активацией и накоплением Т лимфоцитов и макрофагов, проявляющих гемофагоцитарную активность [2–5]. Все это приводит к тяжелому воспалению, связанному с рядом кардинальных признаков: цитопенией, нарушением функции печени, коагулопатией, аналогичной диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС) и выраженной гиперферритинемией. Патогномичным признаком является обнаружение в пунктате костного мозга макрофагов с гемофагоцитарной активностью. Смертельные исходы отмечаются у 20–30% больных с САМ [6,7], по некоторым данным – у 40% [8].

Среди ревматических болезней САМ чаще наблюдается при сЮИА и его эквиваленте у взрослых – болезни Стилла, развившейся у взрослых (БСРВ) [9,10]. Большинство ревматологов-педиатров считают, что САМ возникает у 7–19% больных сЮИА и у трети больных ЮИА с активным воспалительным процессом могут быть субклинические проявления САМ [7,11–13]. САМ часто обусловлен инфекцией, однако одной из причин его развития могут быть лекарственные препараты, в частности генно инженерные биологические препараты (ГИБП), назначенные для лечения резистентных ревматических болезней [14–16,18].

Поскольку САМ характеризуется накоплением тканевых макрофагов или гистиоцитов с гемофагоцитарной активностью некоторые авторы для классификации этого состояния предпочитают термин реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [17,18]. Более того, САМ относится к группе гистиоцитарных нарушений известных под названием гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). Этим термином описывают спектр болезненных процессов, характеризующийся накоплением гистологически доброкачественных хорошо дифференцированных мононуклеарных клеток с макрофагальным фенотипом и пролиферацией Т-клеток [19,20]. Согласно современной классификации ГЛГ подразделяется на

первичный (семейный ГЛГ, обусловленный генетическими дефектами) и вторичный (реактивный ГЛГ), хотя клинически их трудно отличить. Симптомы семейного ГЛГ обычно возникают в течение первых месяцев после рождения. Вторичный ГЛГ обычно возникает у детей старшей возрастной группы и, обычно связан с инфекцией, чаще с вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом, но может быть обусловлен злокачественными новообразованиями и лекарственными препаратами.

Ниже мы приводим описание рецидива САМ индуцированного тоцилизумабом (ТЦЗ) у взрослой больной с длительным течением резистентной стероидозависимой болезни Стилла.

Больная Ш., 18 лет. Дебют заболевания в декабре 2008 года (в возрасте 14 лет) с лихорадки до 39°С, артралгий, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, нейтрофильного лейкоцитоза, пятнисто-папулезной сыпи, СОЭ до 40 мм/час, СРБ 48 мг/л. Назначен преднизолон в дозе 50 мг/сут. В мае 2009 года на ЭГДС выявлены множественные язвы 12 п.к., в связи с чем преднизолон был отменен, что привело к нарастанию СРБ до 154 мг/мл, ускорению СОЭ до 48 мм/час, развитию анемии (Hb-89 г/л), нейтрофильному лейкоцитозу до  $14,7 \times 10^9$ , повышению АЛТ и АСТ более 120 ЕД/л, ЛДГ 735 ЕД/л, ферритина более 12000 мкг/л. В июне 2009 года тонико-клонические судороги с отеком мозга, отеком легких и развитием комы, отмечалось снижение лейкоцитов до  $4,5 \times 10^9$ , тромбоцитов до  $33 \times 10^9$ . Диагностирован САМ. Возобновлена терапия глюкокортикоидами, проводилась пульс-терапия метипредом, сандиммуном 200 мг в сутки. Состояние стабилизировалось. К маю 2013 г снизила дозу преднизолона до 2,5 мг/сут и сандиммуна до 100 мг/сут. С августа отмечает лихорадку до 38,5°С, артралгии, боли в горле, сыпь на предплечьях. Доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут, однако сохранялись артралгии, высокие показатели лабораторной активности (ферритина, СРБ, СОЭ). Учитывая резистентное течение заболевания, стероидозависимость и развитие неблагоприятных реакций (синдром Иценко-Кушинга, катаракта), 10.2013 в плановом порядке был назначен генно-инженерный биологический препарат тоцилизумаб. Первая инфузия с кратковременным лечебным эффектом.

Повторное введение вызвало тяжелую инфузионную реакцию (одышка, снижение АД, тошнота, головокружение), что потребовало срочного перевода в отделение интенсивной терапии.

Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием САМ (тромбоцитопения, анемия, выраженное повышение уровня ферментов печени, ферритина), что потребовало увеличения дозы метипреда до 40 мг в сутки, проведения пульс терапии метипредом и дексаметазоном, применение внутривенного иммуноглобулина (суммарная доза 2.5г/кг), гептрала. Возникновение инфекционных осложнений в виде выража герпетической инфекции (назначен ацикловир в/в), кандидозного стоматита (местное лечение), потребовало проведения антибиотикотерапии на высоте развития САМ. Состояние стабилизировалось, однако в конце декабря появились субфебрильная температура, с дальнейшим повышением до 39,3° С., непродуктивный кашель, с аускультативной и рентгенологической картиной пневмонии (Рис1). Проводилась терапия амикацином, цiproфлоксацином, противовирусными препаратами. Спустя две недели по данным КТ – картина интерстициальной пневмонии в стадии разрешения (Рис.2)

Для достижения ремиссии, предотвращения рецидива основного заболевания, снижения дозы глюкокортикоидов больной был назначен ритуксимаб (Мабтера) в суммарной дозе 1000 мг в/в капельно, неблагоприятных реакций не было. Повторное введение ритуксимаба было проведено через шесть месяцев.

В настоящее время жалоб не предъявляет, стойко нормализовались показатели лабораторной активности, дозу метипреда снизила до 4 мг/сут

#### Обсуждение

Ретроспективный анализ анамнеза, рассматриваемой истории болезни, позволяет диагностировать сЮИА, резкая отмена глюкокортикоидов привела к развитию САМ, который был купирован назначением сандиммуна и высоких доз глюкокортикоидов, последние способствовали развитию стероидозависимости. Рефрактерное течение болезни явилось основанием для назначения тоцилизумаба.

сЮИА в настоящее время классифицируется Международной лигой ревматологических ассоциаций как субтип ЮИА [21]. Заметная активация врожденной иммунной системы и отсутствие аутоантител

позволяет считать сЮИА аутовоспалительным синдромом [22,23], рядом авторов показана важная роль интерлейкина(ИЛ)-6 в его развитии [24-26]. Ежедневные резкие подъемы температуры, утомляемость, анорексия, нестойкая эритематозная сыпь и полиартрит – характерные признаки сЮИА[23,27], который часто сопровождается лимфоаденопатией, и гепатоспленомегалией., заметным повышением СРБ, лейкоцитозом, преимущественно нейтрофилезом, тромбоцитозом, анемией, гипоальбуминемией и повышением печеночных ферментов, что обусловлено продолжительным нарушением регуляции ИЛ-6. При САМ, последовательно находят панцитопению, в частности выраженную тромбоцитопению, повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена, заметное повышение АСТ и ЛДГ, высокий уровень сывороточного ферритина и триглицеридов и заметное снижением общего холестерина. Считается, что эти лабораторные изменения обусловлены такими провоспалительными цитокинами, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, ФНО-  $\alpha$  и ИЛ-6 [28]. Получены доказательства, что сЮИА отличается от других форм ЮИА [23,27] и является аутовоспалительной болезнью с нарушением врожденной иммунной системы, приводящим к активации фагоцитов, включая моноциты и макрофаги и способствующей значительному образованию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18) и кальпротектина [29].

К сожалению, не существует валидированных диагностических критериев САМ и ранний диагноз часто затруднен из-за сходства с обострением с ЮИА или с сепсисом. Более того, САМ может быть вызван обострением сЮИА или сепсисом. Как правило развитие САМ следует подозревать если у больных сЮИА лихорадка становится постоянной, падает СОЭ, снижается число тромбоцитов, особенно в сочетании с нарастанием в сыворотке Д-димера и ферритина. Идеальным для подтверждения диагноза САМ является демонстрация гемофагоцитоза в пунктате костного мозга, что нередко бывает затруднено из-за ошибочной выборки, особенно на ранней стадии развития синдрома [30]. В отличие от САМ диагноз ГЛГ основывается на критериях, разработанным международным гистиоцитарным обществом [31].

На сегодняшний день критерии, хотя и не лишены недостатков, но все-таки полезные для диагностики САМ представлены в таблице.

#### Предлагаемые критерии полезные для диагностики САМ

Критерии ГЛГ-2004 [31]	Критерии Ravelli A. [32]	Критерии группы изучения САМ [33]
1. Молекулярная диагностика ГЛГ 2. Не менее 5 из перечисленных ниже 8 диагностических критериев : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стойкая лихорадка</li> <li>• Спленомегалия</li> <li>• Цитопения (с изменением не менее двух показателей периферической крови): Нв &lt; 90 г/л, тромбоциты</li> </ul>	Лабораторные: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение числа тромбоцитов (<math>\leq 262 \times 10^9 / \text{л}</math>)</li> <li>• Повышение АСТ (<math>&gt; 59 \text{ МЕ/л}</math>)</li> <li>• Снижение числа лейкоцитов (<math>\leq 4.0 \times 10^9 / \text{л}</math>)</li> <li>• Гипофибриногенемия (<math>\leq 2.5 \text{ г/л}</math>)</li> <li>• Падение числа лейкоцитов;</li> <li>• Гиперферритинемия</li> <li>• Признаки гемофагоцитоза в костном мозге</li> <li>• Повышение ферментов печени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Падение числа тромбоцитов;</li> <li>• Гиперферритинемия</li> <li>• Признаки макрофагального гемофагоцитоза в костном мозге</li> <li>• Повышение ферментов печени</li> <li>• Падение числа лейкоцитов</li> <li>• Стойкая лихорадка <math>\geq 38^\circ\text{C}</math></li> <li>• Падение СОЭ</li> <li>• Гипофибриногенемия</li> </ul>

<p>&lt;100x10<sup>9</sup>/л,нейтрофи- лы&lt;1,0x10<sup>9</sup>/л</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипертриглицеремия ≥3.0 ммоль/л и/или гипофибриногенемия≤1.5 г/л</li> <li>• Гемофагоцитоз костном мозге, или селезенке или лимфатическом узле</li> <li>• Сывороточный ферритин≥ 500 мкг/л</li> <li>• Снижение или отсутствие активности НК клеток</li> <li>• Повышение сывороточного рецептора ИЛ-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Падение числа лейкоцитов</li> <li>• Стойкая лихорадка ≥38°C</li> <li>• Падение СОЭ</li> <li>• Гипофибриногенемия</li> <li>• Гипертриглицид-ридемия</li> </ul> <p>Клинические:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисфункция центральной нервной системы (раздражительность, дезориентация, летаргия,эпилептические припадки,кома головная боль)</li> <li>Геморрагии (геморрагическая сыпь,кровоточивость слизистых)</li> <li>• Гепатомегалия (≥3 см ниже реберной дуги)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипертриглицере-демия</li> </ul>
Соответствие критериям 1 или 2	2 или более лабораторных критерия или любые 2 или более клинических и лабораторных критерия	Признаки наиболее часто определенные клиницистами

Тоцилизумаб, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6 высоко эффективен в лечении сЮИА [34,35]. Однако, в клиническом испытании III фазы, САМ наблюдался у 3 больных сЮИА, лечившихся тоцилизумабом, т.е 1,5 случая САМ на 100 пациенто-лет[34]. Недавно опубликовано сообщение о тяжелой БСРВ с первоначально хорошим лечебным эффектом тоцилизумаба, но затем быстрым развитием САМ [36]. В США в базе данных Adverse Events Reporting System (AERS зарегистрирован 41 случай САМ у больных, получавших тоцилизумаб, для 12 из них САМ окончился фатально.

В последнее время опубликованы сообщения об индукции ремиссии после назначения ритуксимаба при БСРВ, резистентной к другим ГИБП, что дало возможность обсуждать целесообразность деплеции В клеток в подобных случаях[38,39]. Следует отметить, что при этом наблюдался более замедленный лабораторный ответ нежели при назначении препаратов прямо влияющих на проинфламаторные цитокины.

Вопросы преемственности между педиатрами и терапевтами в обеспечении высококвалифицированной медицинской помощи подросткам, достигшим 18-летнего возраста, в настоящее время рассматриваются как одно из приоритетных направлений деятельности международных организаций (ВОЗ, EULAR) и были предметом совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» [37]. Помимо клинических особенностей заболевания, важную роль в ведении больных сЮИА играют правовые аспекты

льготного лекарственного обеспечения. Если в практической работе множественность терминов для обозначения одного и того же заболевания, вызванная несущественными различиями в классификациях, – системный артрит (ILAR); ювенильный ревматоидный артрит с системным началом (ACR); ювенильный хронический артрит с системным началом (EULAR); болезнь Стилла; юношеский артрит с системным началом – не приводит к разногласиям в выработке стратегии лечения, то при правовом регулировании обеспечения лекарственными препаратами данные различия создают препятствия в доступности эффективного лечения. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №403 от 26 апреля 2012 г. юношеский артрит с системным началом (M08.2) внесен в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» закреплено положение о государственных гарантиях по обеспечению данной категории граждан лекарственными препаратами [37].

**Заключение.** Вышеизложенная информация позволяет с одной стороны рассмотреть вопрос о внесении дополнительных сведений в информационный лист, вкладываемый в каждую упаковку тоцилизумаба, а с другой подтверждает возможность применения ритуксимаба при рефрактерной болезни Стилла, осложнившейся САМ.



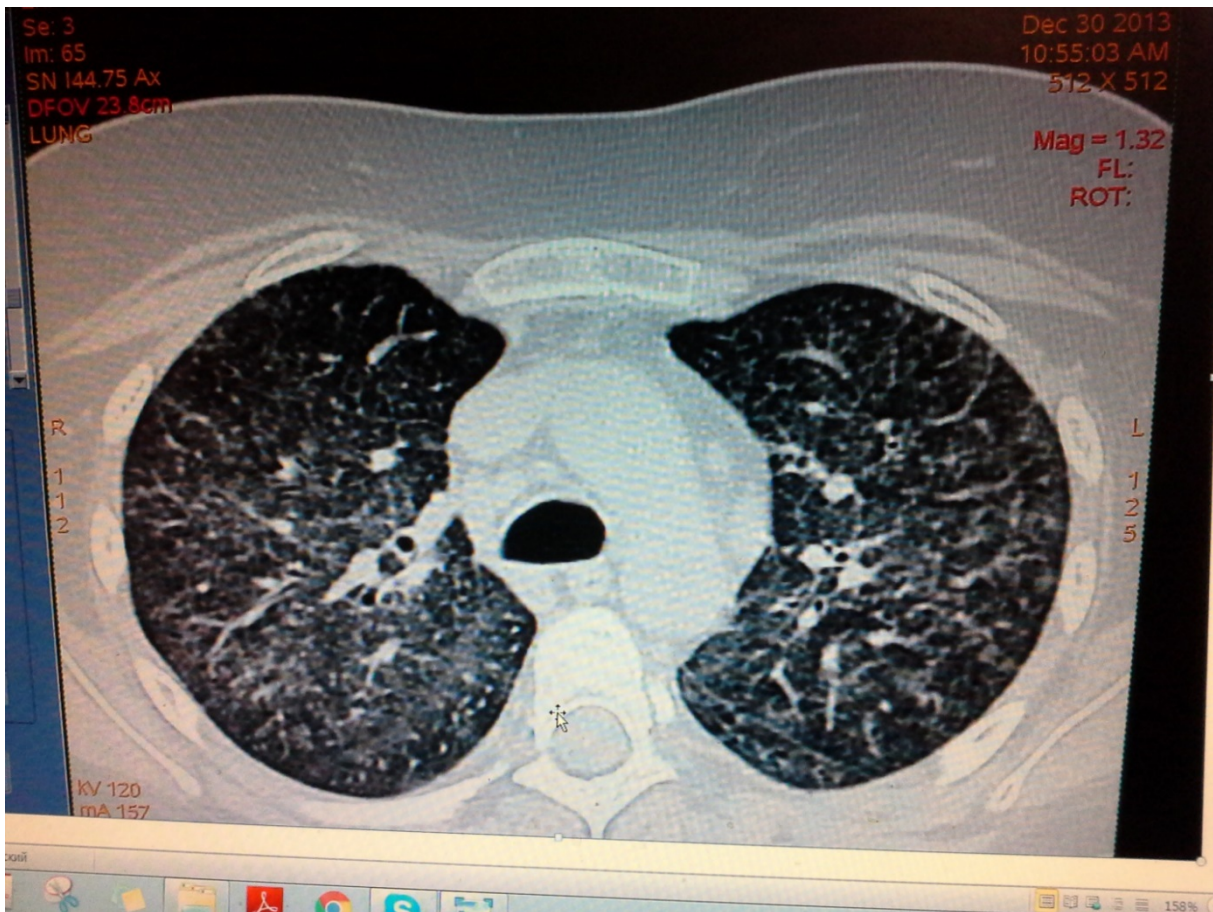


Рис. 1. КТ картина двухсторонней интерстициальной пневмонии на фоне формирующегося отека легких

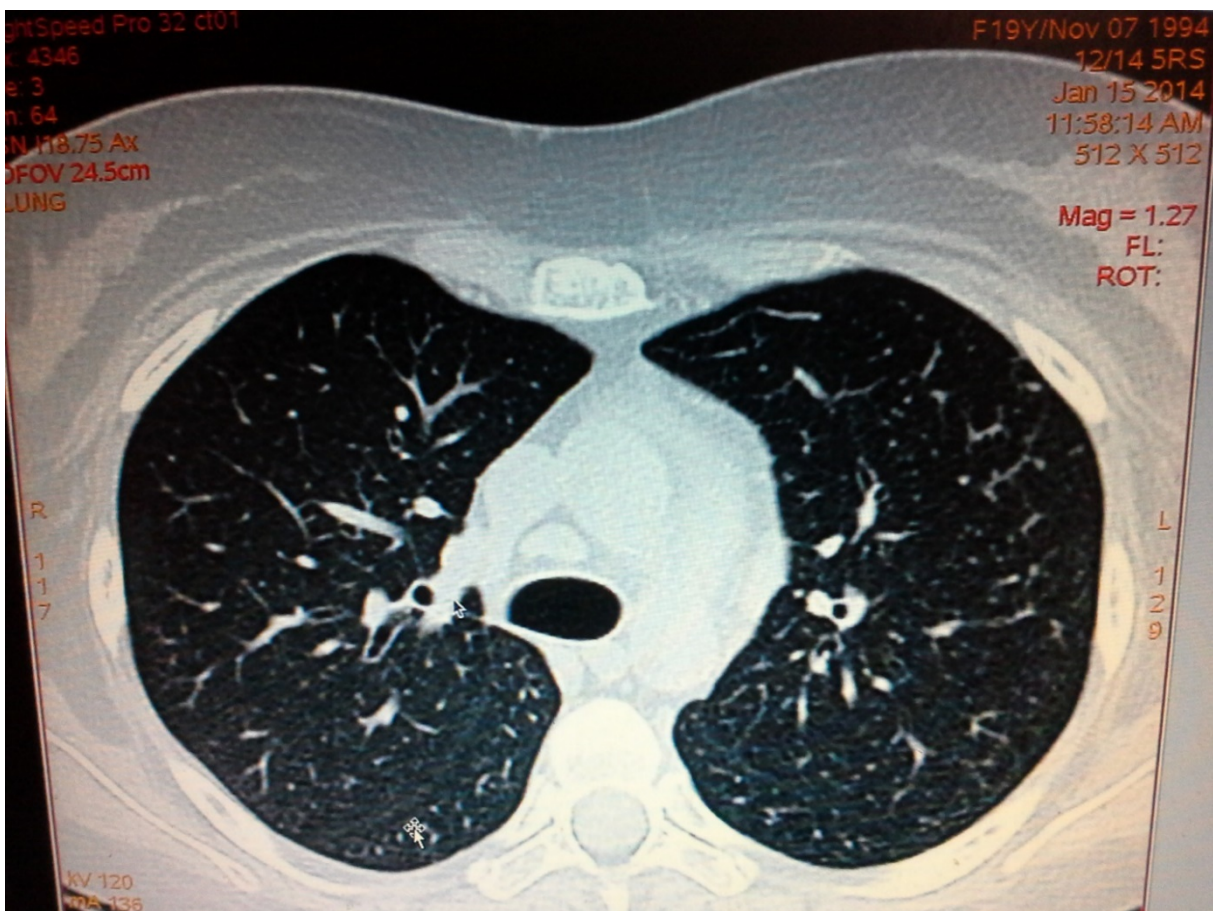


Рис. 2. КТ в динамике: данных за наличие пневмонии и альвеолярного отека нет.

### Литература:

1. Prieur A-M, Stephan JL. "Macrophage activation syndrome in children with joint disease," *Revue du Rhumatisme—English Edition*.1994;61:385–8.
2. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985; 106:561–6.
3. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr*.1996; 129:750–4.
4. Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1996; 129:630–2.
5. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. 1996; 128:275–8.
6. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of patients. *Rheumatology*. 2001; 40:1285–92.
7. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 85:421–6.
8. Moradinejad MH, Ziaee V, "The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders," *Minerva Pediatrica*.2011;63: 459–66.
9. Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1996; 129:630–2.
10. Stephan JL, Kone-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of patients. *Rheumatology*. 2001; 40:1285–92
11. Moradinejad MH, Ziaee V. The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. *Minerva Pediatrica*. 2011; 63:459–66.
12. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:965–71.
13. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34:1133–8.
14. Aouba A, De Bandt M, Aslangul E, et al. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*2003; 42:800–2.
15. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, Gauthier-Prieur M, Lequerré T, Lévesque H: Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine*. 2013, 80:653–5.
16. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A: Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011, 21:92–6.
17. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20:121–3.
18. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30:401–3.
19. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations.Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29:157–66.
20. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: S82–S89.
21. Petty R, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass D, Goldenberg J et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. 2001. *J Rheumatol* 2004;31: 390–2.
22. Ramanan A, Grom A. Does systemic onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)* .2005;4: 1350–3.
23. Mellins E, Macaubas C, Grom A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more question. *Nat Rev Rheumatol*.2011; 7: 416–26.
24. De Benedetti F, Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum*.2005; 52: 687–93.
25. Herlin T. Tocilizumab: the evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Core Evid*.2009; 4: 181–9
26. Yokota S, Kishimoto T. Tocilizumab:molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev ClinImmunol*.2010; 6: 735–43.
27. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*.2011; 377: 2138–49.
28. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S , Mori M. Inflammatory cytokines and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*.,2004; 14: 12–7.



29. Nistala K, Wedderburn L. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology*. 2009; 48: 602–6.
30. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34:1133–8.
31. Henter JJ, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:124–31.
32. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:271–5
33. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011; 38:764–8.
34. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367:2385–95.
35. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371:998–1006
36. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011; 21:92–6.
37. Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г. *Научно-практическая ревматология*, 2015; 1:107–109
38. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(8):1117–8
39. Bartoloni E, Alunno A, Luccioli F, Santoboni G, Gerli R. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(5):888–9.