

для РСО генераторное получение ^{188}Re без носителя позволит приготавливать препарат непосредственно в клинике перед введением пациенту.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск) создан новый оригинальный препарат для РСЭ на основе ^{188}Re , помещенного в микросферы альбумина с размерами частиц 5–10 мкм. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается полное удержание в колленном суставе, печени и других органах и тканях – следовое накопление. Поглощенная доза в синовии – 240 Гр (при введении 3 МБк). Через 21 сут отмечается подавление воспаления, вызванного экспериментальным синовитом [41, 42]. Развитие этого метода в России позволит нашим пациентам получать лечение, доступное сейчас только за рубежом.

Литература

1. Delbarre F., Cayla J., Menkes C. J. et al. La synoviorthèse par les radioisotopes. Book La synoviorthèse par les radioisotopes // Editor Presse Med. 1968. P. 1045–1050.
2. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie. Book über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie // Editor. 1923. P. 537–544.
3. Fellingner K., Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen // Wien Z Inn Med. 1952. T. 33. № 9. P. 351–363.
4. Ansell B.M., Crook A., Mallard J.R., Bywaters E.G.L. Evaluation of Intra-articular Colloidal Gold Au 198 in the Treatment of Persistent Knee Effusions // Annals of the Rheumatic Diseases. 1963. Vol 22 (6). P. 435–439.
5. Mödder G. Radiosynoviorthese (Radiation Synovectomy) // Clinical Nuclear Medicine Biersack H.-J., Freeman L. M. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2007. P. 512–518.
6. Дроздовский Б.Я., Иконников А.И., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении больных ревматоидным артритом // Медицинская радиология. 1990. Т. 7. С. 6–9 [Drozdovskij B.Ja., Ikonnikov A.I., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii bol'nyh revmatoidnym artritom // Medicinskaja radiologija. 1990. T. 7. C. 6–9 (in Russian).]
7. Mödder G. Radiosynoviorthese. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics // Meckenheim. 1995.

8. Mödder G. Nuklearmedizinische Therapie (RadioSynoviorthese) in Rheumatologie und Orthopaedie. Der Nuklearmediziner. 1995. Vol. 18. P. 15–32.
9. Kampen W.U., Brenner W., Kroeger S. et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study // Nucl Med Commun. 2001. Vol. 22(2). P. 239–246.
10. Kampen W.U., Brenner W., Czech N., Henze E. Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders. Book Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint disorders // Editor. 2002. P. 77–87.
11. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Book Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Editor. 2007. P. 16–24.
12. Fischer M., Mödder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23 (9). P. 829–831.
13. Hoefnagel C.A., Clarke S.E.M., Fischer M. et al. Radionuclide therapy practice and facilities in Europe // European Journal of Nuclear Medicine. 1999. Vol. 26 (3). P. 277–282.
14. Farahati J., Schneider P., Reiners C. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen: Schlusswort // Dtsch Arztebl International. 2006. Vol. 103 (41). P. 2719.
15. Brenner W. Grundlagen und Technik der Radiosynoviorthese // Nuklearmediziner. 2006. Vol. 29 (01). P. 5–14.
16. Das B.K., Mödder G., Pradhan P.K., Shukla A.K. Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Book Concept of radiosynovectomy. A novel approach in the treatment of joint disorders // Editor. 2004. P. 1–5.
17. Mödder G., Mödder-Reese R. Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Book Radiosynoviorthese (radiation synovectomy): State of the Art 2011 // Editor. 2011. P. 154–155.
18. Kampen W.U., Voth M., Pinkert J., Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. P. 16–24.
19. Farahati J., Reiners C., Fischer M. et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese // Nuclear-Medizin. 1999. Vol. 38 (6A). P. 254–255.
20. Clunie G., Fischer M., EANM EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003. Vol. 30. P. 12–16.
21. Лиепе К., Крылов В.В. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6. С. 7 [Liepe K., Krylov V.V. Radiosynoviortez v lechenii vospalitelnyh zabolovanii sustavov // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013. № 6. S. 7 (in Russian)].
22. Kresnik E., Mikosch P., Gallowitsch H.J. et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: A meta-analysis including 2190 treated joints // Nucl Med Commun. 2002. Vol. 23. P. 683–688.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба

Мустафа Аль-Иззи, Ашраф Рида

Mediclinic Welcare Hospital, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай пациентки 63 лет, страдающей ревматоидным артритом (РА) более 10 лет. Ранее больная получала метотрексат, на фоне чего развилась лекарственная непереносимость. При обострении РА проводилась базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сут с незначительным эффектом. В связи с полирезистентностью пациентки к традиционной базисной терапии был назначен ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) – голимумаб 50 мг подкожно, ежемесячно. Через 3 нед. после второй инъекции были отмечены проявления подострой кожной волчанки и дискоидной волчанки. Несмотря на то, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов ФНО- α в виде антител или растворимых рецепторов обычно ассоциируется с индукцией аутоантител, красная волчанка, индуцированная анти-ФНО ГИБП, встречается относительно редко. Она может осложнять терапию любыми ингибиторами ФНО. Кожные, почечные и церебральные проявления, а также антитела к двуспиральной ДНК чаще встречаются при волчанке, связанной с анти-ФНО ГИБП, чем при классической лекарственной системной красной волчанке. Голимумаб должен быть добавлен в список лекарств, способных индуцировать или обострять кожную форму красной волчанки.

Ключевые слова: дискоидная волчанка, подострая кожная красная волчанка, голимумаб, ревматоидный артрит.

Для цитирования: Аль-Иззи М., Рида А. Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 41–43.

ABSTRACT

Cutaneous lupus erythematosus induced by golimumab therapy

Mustafa Al Izz, Ashraf Reda

Mediclinic Welcare Hospital, Dubai, United Arab Emirates

A clinical case of a 63-year-old patient suffering from rheumatoid arthritis (RA) for more than ten years is presented. Earlier the patient received methotrexate, which induced the development of drug intolerance. In the exacerbation of RA, basic therapy with leflunomide 20 mg / day showed a slight effect. In connection with the multidrug resistance of the patient to traditional basic therapy, the inhibitor of tumor necrosis factor (TNF) -golimumab 50 mg subcutaneously, monthly, was prescribed. Three weeks after the second injection, the appearance of subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus was noted. The use of protein-based anti-TNF- α therapies such as antibodies and soluble TNF- α receptors is commonly associated with the induction of autoantibodies, whereas anti-TNF-induced lupus (ATIL) is rare. It can complicate the therapy with any TNF inhibitor. Cutaneous, renal and cerebral manifestations, as well as antibodies to double-stranded DNA, are more common in ATIL as compared to classical drug-induced lupus (DIL). Golimumab should be added to the list of drugs that can induce or exacerbate cutaneous lupus erythematosus.

Key words: discoid lupus, subacute cutaneous lupus erythematosus, golimumab, rheumatoid arthritis.

For citation: Al Izz M., Reda A. Cutaneous lupus erythematosus induced by golimumab therapy // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 41–43.

Представлен клинический случай пациентки – 63-летней арабской женщины оманского происхождения, страдающей ревматоидным артритом (РА) более 10 лет. По результатам анализов крови у пациентки имелись антитела как к ревматоидному фактору, так и к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Также у нее отмечался «сухой синдром» в виде ксеростомии и ксерофтальмии с наличием антитела к анти-Ro/SSA. Антиядерные антитела (АНА) при этом не выявлялись. РА в данном случае отличался достаточно тяжелым течением, потребовавшим оперативного вмешательства по замене обоих коленных и правого тазобедренного сустава.

Пациентка получала базисную терапию метотрексатом перорально в течение 6 мес., на фоне чего у нее развилась непереносимость к препарату в виде выраженной диспепсии, потребовавшая прекращения терапии. Позже, в течение некоторого времени, пациентка не наблюдалась специалистами по причине нерегулярной явки к врачу и, по-видимому, не получила лечения вследствие лекарственной непереносимости. У пациентки имелись следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.

Впоследствии она была вновь госпитализирована в стационар с выраженным обострением полиартрита плечевых, лучезапястных суставов и суставов кистей рук. При лабораторном исследовании были выявлены значительное ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 136 мм/ч, увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 97 мг/л (при норме <5 мг/л) и нормохромная нормоцитарная анемия с уровнем гемоглобина 8,9 г/дл. Ее индекс DAS28 равнялся 7,1.



Рис. 1. Кольцевидное эритематозное псориазиформное шелушение



Рис. 2. Атрофия кожи волосистой части головы, закупорка волосяных фолликулов и рубцовая алопеция

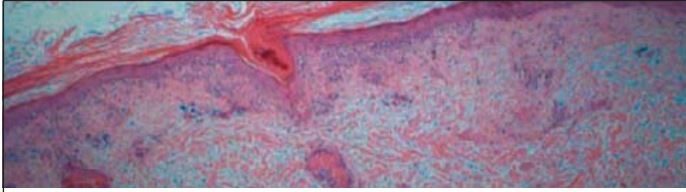


Рис. 3. Биопсия кожи из очага в верхней части спины. Гиперкератоз кожи, закупорка волосяных фолликулов. Базальная вакуолизация и нарушение пигментации в субэпидермальном пространстве. Интрадермальный периваскулярный и перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат и отек

Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отдела позвоночника выявило уменьшение высоты нескольких позвонков, контуры которых на фоне просветления тел выглядели четко, как после «карандашной прорисовки», что свидетельствовало в пользу остеопороза. Остеопороз был подтвержден с помощью денситометрии.

Больной были проведены инъекции глюкокортикостероидов в пораженные плечевые суставы с хорошим терапевтическим эффектом.

Пациентке также проводилась базисная терапия лефлуномидом 20 мг/сут в течение 12 нед. с незначительным эффектом, при этом была отмечена анорексия с потерей веса, которая считается неблагоприятным эффектом лефлуномида, в связи с чем его доза была снижена до 10 мг.

В связи с полирезистентностью пациентки к традиционной базисной терапии встал вопрос о назначении ей генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). После обсуждения с пациенткой вариантов терапии было принято решение остановиться на ингибиторах фактора некроза опухолей (ФНО), ей была начата терапия голимумабом 50 мг подкожно, ежемесячно. Первая инъекция препарата была сделана в один день с внутривенной инфузией 5 мг золедроновой кислоты для лечения остеопороза. Был отмечен хороший эффект со значительным субъективным и клиническим улучшением суставной симптоматики. Спустя 1 мес. была сделана повторная инъекция голимумаба. Через 3 нед. после этой инъекции при осмотре дерматологом у нее было отмечено появление значительных по размерам участков кольцевидного эритематозного псориазиформного шелушения на грудной клетке, верхней части спины и руках, напоминающих проявления подострой кожной волчанки. На волосистой части головы и ушах отмечались участки атрофии кожи в виде депигментированных пятен с тенденцией к распространению, закупорка волосяных фолликулов и рубцовая алопеция, сходные с симптомами дискоидной волчанки (рис. 1, 2). Биопсия кожи из очага в верхней части спины показала гистопатологическую картину гиперкератоза по типу «баскетбольной корзины» и закупорки волосяных фолликулов. В субэпидермальном пространстве отмечались базальная вакуолизация и нарушение пигментации. Внутри дермы были выявлены поверхностный периваскулярный и перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат и отек, указывающий на присутствие муцина (рис. 3).

Обсуждение

Хотя применение ГИБП – ингибиторов ФНО- α в виде антител или растворимых рецепторов обычно ассоцииру-

ется с индукцией аутоантител, красная волчанка, индуцированная анти-ФНО ГИБП, встречается относительно редко [1]. Она может осложнять терапию любыми ингибиторами ФНО, но ее частота и клинические характеристики варьируются в зависимости от типа препарата. Кожные, почечные и церебральные проявления, а также антитела к двуспиральной ДНК чаще встречаются при волчанке, связанной с анти-ФНО ГИБП, чем при классической лекарственной СКВ. Это предполагает различные механизмы патогенеза этих двух болезней. Назначенная своевременно иммуносупрессивная терапия и отмена анти-ФНО ГИБП уменьшают продукцию аутоантител и приводят к обратному развитию симптомов [2].

Хроническая дискоидная красная волчанка характеризуется эритемой; образованием рубцов, а также атрофией и диспигментацией кожи, чаще всего проявляющимися на лице, коже головы и ушей. Ранее сообщалось об отдельных случаях дискоидной волчанки, индуцированной ингибиторами ФНО [3]. Подострая кожная красная волчанка (SCLE) проявляется кольцевидными или папуло-сквамозными поражениями фоточувствительных участков кожи без образования рубцов. Наш случай выявил признаки сочетания хронической дискоидной волчанки и подострой кожной волчанки у одного пациента. У пациентов с подострой волчанкой обычно выявляется повышение уровня антител против Ro/SS-A. Примерно 15–20% случаев ее дебюта связаны с недавним введением препарата. Клинические, гистопатологические и серологические особенности пациентов с медикаментозно-индуцированной подострой волчанкой не отличаются от таковых у пациентов с идиопатическим заболеванием. В литературе имеются сведения о медикаментозно-индуцированной подострой волчанке, связанной с применением этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба [4].

Нам встретилось упоминание только 2 случаев медикаментозно-индуцированной подострой волчанки, причиной которой явился голимумаб [5, 6].

Заключение

Голимумаб должен быть добавлен в список лекарств, способных индуцировать или обострять кожную форму красной волчанки. Наша пациентка продемонстрировала яркий пример этого неблагоприятного события.

Литература

1. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumor necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72. P. 165.
2. Atzeni F., Talotta R., Salaffi F. et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy // *Autoimmun Rev*. 2013. Vol. 12. P. 703.
3. Cemil B.C., Atas H., Canpolat F., Akca Y., Sasmaz R. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus // *Lupus*. 2013. Vol. 22(5). P. 515–518.
4. Grönhagen C.M., Fored C.M., Linder M. et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 167. P. 296.
5. Wilkerson E., Hazey M.A., Bahrami S., Callen J.P. Golimumab-exacerbated subacute cutaneous lupus erythematosus // *Arch Dermatol*. 2012. Vol. 148(10). P. 1186–1190.
6. Brunasso A., Aberer W., Massone C. Subacute lupus erythematosus during treatment with golimumab for seronegative rheumatoid arthritis // *Lupus*. 2014. Vol. 23(2). P. 201–203.