

УДК 616.72-002.772

**РЕМИССИЯ СЕРОНЕГАТИВНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ
МЕРКАПТОПУРИНОМ И ГИДРОКСИКАРБАМИДОМ***В. А. Саварина***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Представлен клинический случай серонегативного ревматоидного артрита (РА) у мужчины 64 лет, страдающего эссенциальной тромбоцитемией в течение 10 лет. Диагноз РА верифицирован 6 лет назад, пациент базисных противовоспалительных препаратов не принимал, применяя только препараты для лечения тромбоцитемии (гидроксикарбамид + меркаптопурин + аспирин). За это время не отмечалось никакой активности ревматической патологии, что при условии правильной верификации диагноза позволяет предположить достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии на фоне приема противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: серонегативный ревматоидный артрит, эссенциальная тромбоцитемия, гидроксикарбамид, меркаптопурин, аспирин, метотрексат.

The article presents a clinical case of seronegative rheumatoid arthritis (RA) in a 64-year-old man suffering from essential thrombocythemia for 10 years. The diagnosis of RA was verified 6 years ago; the patient has not been taking any disease-modifying antirheumatic drugs and only has undergone the treatment for thrombocythemia (hydroxycarbamide + mercaptopurine + aspirin). During this time, no activity of rheumatic pathology has been noted, which makes it possible to surmise the achievement of stable clinical and laboratory remission associated with the intake of cytostatics provided that the diagnosis is verified correctly.

Key words: seronegative rheumatoid arthritis, essential thrombocythemia, hydroxycarbamide, mercaptopurine, aspirin, methotrexate.

V. A. Savarina**Remission of Seronegative Rheumatoid Arthritis Associated with the Treatment for Essential Thrombocythemia with Mercaptopurine and Hydroxycarbamide
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2020 Jan-Mar; Vol 63 (1): 94–97****Введение**

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, преимущественно периферических, и приводящее к их прогрессирующей деструкции, а также развитию различных внесуставных проявлений [1]. Заболевание является наиболее распространенной аутоиммунной патологией: в Республике Беларусь около 20 тысяч человек живут с ревматоидным артритом, ежегодно регистрируется около 1500 новых случаев [2].

Формой ревматоидного артрита является его так называемый серонегативный вариант, когда в крови пациента не обнаруживается ни ревматоидного фактора, ни антител к цитруллинированному пептиду (АССР), как правило, он отличается более легким течением и относительно благоприятным прогнозом, поскольку реже приводит к тяжелому поражению суставов [3].

Эссенциальная тромбоцитемия (хронический мегакариоцитарный лейкоз, идиопатический тромбоцитоз) — это редкое миелопролиферативное заболевание с преимущественной пролиферацией мегакариоцитов, повы-

шенным образованием тромбоцитов и предрасположенностью к тромбозам и кровотечениям. Для Республики Беларусь данная патология является весьма редкой, в стране долгое время регистрировались лишь единичные случаи [4]. За рубежом частота встречаемости составляет 1,5–2,53 случая на 100 000 населения [5].

Описываемый случай представляет собой независимое сочетание обеих патологий.

Случай из клинической практики

Пациент В., 64 года, был госпитализирован в ревматологическое отделение ГУЗ «Гомельская областная клиническая больница» по направлению участкового терапевта с диагнозом: «Ревматоидный артрит, серонегативный вариант, активность 2-й степени, ФК 2» — с жалобами на постоянную боль в правом плечевом суставе, ограничение подвижности в нем, отечность пальцев правой руки, а также боль в коленных суставах при ходьбе.

Из анамнеза: в 2013 году в условиях профильного отделения стационара верифицирован диагноз серонегативного ревматоидного артрита и назначено лечение: метотрексат (МТХ) 7,5 мг в неделю per os. После выписки пациент самостоятельно прекратил прием

МТХ, поскольку расценивал свое состояние как удовлетворительное, и не прибегал к приему НПВС по причине отсутствия выраженного болевого синдрома. В течение последующих 6 лет — до 2019 года и появления перечисленных выше жалоб суставной синдром не проявлялся, пациент принимал только препараты для лечения имеющейся у него с 2009 года эссенциальной тромбоцитемии (гидроксикарбамид + меркаптопурин + аспирин). Таким образом, на момент описываемой госпитализации в 2019 году это было первое после верификации диагноза значимое для пациента проявление суставного синдрома.

При осмотре были выявлены экссудативно-пролиферативные изменения плюснефаланговых суставов 2-го пальца обеих кистей, умеренное ограничение активного отведения в правом плечевом суставе (90°), болезненность большого и малого бугорка правой плечевой кости при пальпации, отечность мягких тканей 1-й фаланги 3-го и 4-го пальцев правой руки, вальгусная деформация большого пальца левой стопы 3-й степени, правой стопы — 2-й степени. Симптом поперечного сжатия кистей и стоп был отрицательным.

Характерных для пациентов с ревматоидным артритом жалоб на утреннюю скованность не менее получаса, уменьшающуюся по мере «расхаживания», не было, отсутствовали симметричные боли в мелких суставах кистей и стоп, а главное, отсутствовала их выраженная деформация, которая обычно успевает проявиться даже при серонегативной форме РА за 6 лет заболевания без терапии. Все это резко отличало В. от типичного пациента с ревматоидным артритом, который госпитализируется в стационар с обострением данного заболевания.

Догоспитальные обследования показали следующие патологические изменения: в ОАК — тромбоцитоз 639×10^9 , в биохимическом анализе крови — СРБ 1,4 мг/л. Остальные показатели ОАК, БАК, а также ОАМ были в норме, включая СОЭ (5 мм/ч), РФ и АССР (отрицательно). УЗИ мягких тканей левой кисти, выполненное за 2 месяца до госпитализации, показало локальное скопление жидкости с мелкодисперсной взвесью на уровне проксимальной фаланги 3-го и 4-го пальцев правой кисти (на момент госпитализации наблюдалась отечность дистальной фаланги 3-го и 4-го пальцев правой руки), что было расценено врачом-исследователем как вероятный синовит.

На представленных описаниях рентгеновских снимков, выполненных в 2013 году (сами снимки пациент не предоставил), были указаны следующие изменения: на снимках

плечевых суставов — двусторонний артроз 1–2-й стадии, на рентгенограммах кистей и стоп — околосуставной остеопороз, кисты и признаки деформирующего остеоартроза.

Активность ревматоидного артрита по индексу DAS28 составила 2,2 балла, что расценивается как ремиссия [6]. Был выставлен предварительный диагноз: «Первичный полиостеоартроз, стадия 2-я, ФНС2, синдром плечелопаточного периартрита справа; ревматоидный артрит, серонегативный вариант, ремиссия (DAS28 = 2,2), стадия 2-я, ФК 0».

Назначено следующее лечение: диклофентил 50 мг 1 таблетка 2 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, пентоксифиллин 2 мг/мл 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день (как вспомогательный антиагрегант). Рекомендовано увеличить дозировку аспирина с 75 до 150 мг.

Были проведены ОАК, ОАМ, БАК, исследования на аутоантитела, рентгенография (Rg) плечевых суставов, стоп и кистей. Лабораторные анализы не выявили отклонений от нормы, РФ и АССР были отрицательны.

Rg плечевых суставов в прямой проекции выявила остеоартроз плечевых суставов 3-й степени справа, 2-й степени слева. Rg стоп в прямой проекции показала двусторонний hallux valgus I пальцев 3-й степени и наличие краевых костных разрастаний головки I плюсневых костей. Rg кистей в прямой проекции выявила признаки остеоартроза межфаланговых, лучезапястных, I пястно-фаланговых суставов (сужение межсуставных щелей, наличие краевых остеофитов), что отличалось от описания снимков 2013 года, на которых были описаны околосуставной остеопороз и наличие кист.

Пациент пробыл в стационаре 9 койко-дней и был выписан со значительной положительной динамикой: объем активных движений в правом плечевом суставе был практически полностью восстановлен, исчезла отечность пальцев рук, значительно уменьшилась интенсивность болевого синдрома в коленных суставах, уровень тромбоцитов снизился до 392×10^9 /л. При выписке был рекомендован прием НПВС «по требованию», применение противовоспалительных мазей местно и динамическое наблюдение ревматолога.

Обсуждение

В основе длительного лечения РА лежат так называемые базисные противовоспалительные (БПВП), или болезнь-модифицирующие препараты: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин (при низкой активности заболевания), а при их неэффективности/непереносимости — биологические агенты (инфликсимаб, ритуксимаб, то-

цилизумаб) [7]. БПВП за счет различных механизмов угнетают воспаление и/или патологическую активацию различных звеньев иммунитета, подавляя деструкцию суставов и таким образом модифицируя течение заболевания. Так, метотрексат блокирует синтез пуринов за счет ингибирования метаболизма фолиевой кислоты, лефлуномид оказывает антипролиферативное действие за счет ингибирования дегидрооротатдегидрогеназы, биологические препараты различными путями влияют на провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, ФНО-альфа) или синтез антител В-лимфоцитами.

В описываемом клиническом случае было принято решение не назначать БПВП. Традиционно при РА их рекомендуется принимать неопределенно долго, а вопрос о теоретическом снижении дозировки или отмене препаратов можно рассматривать только при достижении ремиссии или минимальной активности заболевания, при этом у значительной части пациентов через некоторое время после отмены БПВП начинаются обострение и прогрессирование рентгенологических изменений [8].

В данном случае ремиссия была спонтанной, то есть возникшей на фоне отсутствия базисной терапии, и субъективно длилась 6 лет, именно столько пациент не страдал от суставного синдрома, по его собственной оценке, не принимал НПВС и не имел провоспалительных изменений в анализах, контроль которых проводился регулярно в рамках динамического наблюдения у врачей-онкологов.

Вероятность достижения стойкой ремиссии РА без применения базисных препаратов является небольшой (около 10 %), однако все же возможной [9]. В приведенном случае мы можем думать о трех сценариях: либо в 2013 году была допущена ошибка при верификации диагноза серонегативного ревматоидного артрита, что оправдывает текущее отсутствие назначения БПВП, либо имела место спонтанная безлекарственная ремиссия, иногда встречающаяся, согласно литературным данным, либо же цитостатические препараты для лечения эссенциальной тромбоцитемии полностью подавили активность заболевания.

В качестве цитостатиков пациент принимал гидроксикарбамид и меркаптопурин. Гидроксикарбамид — антиметаболит, блокирующий синтез ДНК за счет ингибирования рибонуклеотидредуктазы, при этом не влияющий на синтез РНК и белка. Помимо эссенциальной тромбоцитемии он используется как противоопухолевое средство при таких онкопатологиях, как хронический миелолейкоз, меланома, рак яичников, рак шейки матки,

хориокарцинома матки, опухоли головы и шеи, опухоль мозга и эритремия [9].

Меркаптопурин является цитостатиком-антиметаболитом, блокирующим синтез пуриновых оснований. Он применяется для лечения нескольких видов лейкоза, хорионэпителиомы матки и ретикулеза [10].

Несколько десятилетий назад, когда основой лечения ревматоидного артрита считались НПВС, а метотрексат был в большей степени инструментом онкологов и еще не занял место «золотого стандарта» терапии РА, действительно предпринимались попытки лечить данное заболевание различными противоопухолевыми средствами, в том числе и упоминаемыми в статье. Так, в австралийском исследовании 1986 года сравнивалась эффективность метотрексата, азатиоприна и 6-меркаптопурина при РА, при этом у 25,6 % пациентов, принимавших аналоги пуриновых оснований, удалось добиться улучшения ($p < 0,05$) [11]. В 1978 лечить РА гидроксикарбамидом с определенным успехом пытались польские ревматологи [12]. В настоящее время гидроксикарбамид применяется в лабораторных исследованиях *in vitro* для «замирания» клеток в определенной фазе клеточных циклов для их синхронизации, в том числе у популяций активированных синовиальных фибробластов, взятых из паннуса пациентов с РА [13].

Таким образом, гидроксикарбамид и меркаптопурин действительно обладают определенной способностью подавлять активность агрессивной синовиальной оболочки суставов, пораженных РА, что в теории могло поспособствовать ремиссии в описываемом клиническом случае.

Заключение

По мере развития ревматологии как науки и накопления клинических данных гидроксикарбамид и меркаптопурин уступили место гораздо менее токсичным и более эффективным лекарственным средствам, ныне имеющим название базисных противоревматических. В обсуждаемом случае с пациентом В., вероятно, давно не применяемые ревматологами гидроксикарбамид и меркаптопурин снова выступили в роли болезнь-модифицирующих препаратов. Не исключено, свою роль здесь сыграл тот факт, что РА развился уже на фоне длительного приема этих средств, а следовательно, иммуносупрессии, и потому никогда не имел, со слов пациента, яркой клинической картины. Таким образом, получилось некое «превентивное» лечение РА, обычно не имеющее место в реальной клинической практике и не проводимое до верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-Практ Ревматология*. 2017;4:409-19. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>
2. Мартусевич НА. Ревматоидный артрит [Электронный ресурс]. ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». 2015. [дата обращения: 2019 Ноябрь 6]. Available from: http://www.belriem.by/in_world/502
3. Лапин СВ, Маслянский АЛ. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита. Новые перспективы. *Клинико-Лаб Консилиум*. 2009;1(26): 69-74.
4. Смирнова ЛА, Семенихин АВ, Костко НА. Тромбоцитозы. *Мед Новости*. 2005;9:36-39.
5. Абдулкадыров КМ, Шуваев ВА, Мартынкевич ИС. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные. *Клин Онкогематология*. 2015;8(3):235-47.
6. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology*. 2004;43(10):1252-55.
7. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения. Приложение к приказу МЗ РБ от 10.05.2012 № 522.
8. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. *Научно-Практ Ревматология*. 2009;47(5):4-12. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582
9. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, Ronday HK, Peeters AJ, Kerstens PJ, Dijkmans BA, Huizinga TW, Van Der Helm-van Mil AH, Allaart CF. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology*. 2012;51(6):1120-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker516
10. Описание препарата гидроксикарбамид [Электронный ресурс]. Vidal Беларусь: справочник лекарственных препаратов [дата обращения: 2019 Ноябрь 4]. Available from: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/hydroxycarbamid.html
11. Описание препарата меркаптопуриин [Электронный ресурс]. Vidal Беларусь: справочник лекарственных препаратов [дата обращения: 2019 Ноябрь 6]. Available from: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/veschestva/mercaptapurine.html
12. Sambrook PN, Champion GD, Browne CD, Cohen ML, Compton P, Day RO, De Jager J. Comparison of methotrexate with azathioprine or 6-mercaptopurine in refractory rheumatoid arthritis: a life-table analysis. *Rheumatology*. 1986;25(4):372-75. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/25.4.372>
13. Brzezińska B, Graff-Wróblewska T, Juszczyk T. Evaluation of therapeutic value of hydroxycarbamid "Polfa" (hydroxyurea) in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 1978;16(2):287-90. PMID: 694262
14. Noreen Pundt, Peters MA, Wunrau C, Strietholt S, Fehrmann C, Neugebauer K, Seyfert C, van Valen F, Pap P, Meinecke I. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL- and TRAIL-induced apoptosis is cell cycle-dependent. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(1):R16. doi: 10.1186/ar2607
15. citemii: obzor literatury i sobstvennye dannye. *Klin Onkogematologiya*. 2015;8(3):235-47. (in Russ.)
16. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology*. 2004;43(10):1252-55.
17. Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya pacientov (vzrosloe naselenie) s revmaticeskimi zabolevanijami pri okazanii medicinskoj pomoshchi v ambulatornyh i stacionarnyh uslovijah rajonnyh, oblastnyh i respublikanskijh organizacij zdravoohraneniya. Prilozhenie k prikazu MZ RB ot 10.05.2012 № 522. (in Russ.)
18. Karateev DE. Nizkaya aktivnost' i remissiya pri revmatoidnom artrite: klinicheskie, immunologicheskie i morfologicheskie aspekty. *Nauchno-Prakt Revmatologiya*. 2009;47(5):4-12. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582 (in Russ.)
19. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, Ronday HK, Peeters AJ, Kerstens PJ, Dijkmans BA, Huizinga TW, Van Der Helm-van Mil AH, Allaart CF. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology*. 2012;51(6):1120-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker516
20. Opisanie preparata gidroksikarbamid [Elektronnyj resurs]. Vidal Belarus': spravochnik lekarstvennyh preparatov [data obrashcheniya: 2019 Noyab 4]. Available from: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/hydroxycarbamid.html (in Russ.)
21. Opisanie preparata merkaptopurina [Elektronnyj resurs]. Vidal Belarus': spravochnik lekarstvennyh preparatov [data obrashcheniya: 2019 Noyab 6]. Available from: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/veschestva/mercaptapurine.html (in Russ.)
22. Sambrook PN, Champion GD, Browne CD, Cohen ML, Compton P, Day RO, De Jager J. Comparison of methotrexate with azathioprine or 6-mercaptopurine in refractory rheumatoid arthritis: a life-table analysis. *Rheumatology*. 1986;25(4):372-75. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/25.4.372>
23. Brzezińska B, Graff-Wróblewska T, Juszczyk T. Evaluation of therapeutic value of hydroxycarbamid "Polfa" (hydroxyurea) in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 1978;16(2):287-90. PMID: 694262
24. Noreen Pundt, Peters MA, Wunrau C, Strietholt S, Fehrmann C, Neugebauer K, Seyfert C, van Valen F, Pap P, Meinecke I. Susceptibility of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to FasL- and TRAIL-induced apoptosis is cell cycle-dependent. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(1):R16. doi: 10.1186/ar2607

REFERENCES

1. Nasonov EL. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: novaya strategiya, novye misheni. *Nauchno-Prakt Revmatologiya*. 2017;4:409-19. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419> (in Russ.)
2. Martusevich NA. Revmatoidnyj artrit [Elektronnyj resurs]. GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr epidemiologii i mikrobiologii». 2015. [data obrashcheniya: 2019 Noyab 6]. Available from: http://www.belriem.by/in_world/502 (in Russ.)
3. Lapin SV, Maslyanskij AL. Laboratornaya diagnostika revmatoidnogo artrita. Novye perspektivy. *Kliniko-Lab Konsilium*. 2009;1(26): 69-74. (in Russ.)
4. Smirnova LA, Semehin AV, Kostko NA. Trombocitozy. *Med Novosti*. 2005;9:36-39. (in Russ.)
5. Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Martynkevich IS. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu essencional'noj trombo-

Адрес для корреспонденции

246029, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Павлова 8/48

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии,

Тел. моб.: +375 44 6843153,
e-mail: savarina-valeria@rambler.ru
Саварина Валерия Александровна

Сведения об авторах

Саварина В.А., магистр, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-7323-7012>

Address for correspondence

Pavlova Street 8/48, 246029,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of General and Clinical Pharmacology,
Tel.mob.: +375 44 6843153,
e-mail: savarina-valeria@rambler.ru
Savarina Valeria Alexandrovna

Information about the authors

Savarina V.A., Master, Assistant lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology of the EI "Gomel State Medical University".

<https://orcid.org/0000-0002-7323-7012>

Поступила 26.11.2019