



Взаимосвязь ревматоидного артрита и первичного билиарного цирроза печени, леченного ритуксимабом

НАУКА

[Клинические случаи](#)

60-летней пациентке был поставлен диагноз первичного билиарного цирроза печени (ПБЦП) в 2004 году. Диагноз был поставлен на основании заболевания, которое было выявлено при биопсии печени, продемонстрировавшей признаки негнойного холангита без фиброза и цирроза, а также лабораторных анализов, показавших повышение активности щелочной фосфатазы (в 4 раза выше верхней границы нормы) и гамма-глутамилтрансферазы (в 3 раза выше верхней границы нормы); положительный результат определения антител к митохондриям 2 типа (1:640) в серологических тестах показал отсутствие гепатита В и С. Пациентка получала лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 12 мг/кг (600 мг/сутки), с частичной регрессией заболевания печени. Год спустя пациентка обратилась в центр с деформирующим полиартритом мелких и крупных суставов. Физикальное обследование при поступлении выявило синовит 9 суставов, 7 болезненных суставов, двухстороннюю деформацию локтевого отведения кисти, деформацию большого пальца в форме буквы «Z» и ограничение подвижности запястий, плеч и левого тазобедренного сустава.

Наиболее вероятный диагноз

- **Ревматоидный артрит**
- **Полиартрит**
- **Остеопороз**
- **Подагра**

Введение

Взаимосвязь первичного билиарного цирроза печени (ПБЦП) с ревматоидным артритом (РА) является исключительной, и истинная частота ПБЦП при РА неизвестна.¹ Это связано с затруднением в лечении и диагностике. При обоих заболеваниях отмечалось, что В-клетки играли ключевую роль в патогенезе.² Мы описали необычный случай пациентки с ПБЦП и РА, получавшей ритуксимаб.

Анамнез

Пациентка получала урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 12 мг/кг (600 мг/сутки), с частичной регрессией заболевания печени. Год спустя пациентка обратилась в центр с деформирующим полиартритом мелких и крупных суставов.

Обследование

Лабораторные анализы показали, что у пациентки имел место воспалительный синдром со скоростью оседания эритроцитов 81 мм в первый час и уровень С-реактивного белка 14 мг/л. Результат анализа на ревматоидный фактор был положительным - 143 МЕ/л, а также у пациентки были обнаружены антитела к циклическому цитруллиновому пептиду на уровне 798 МЕ/мл. Рентгенография показала наличие эрозий в пястно-фаланговом и плюсне-фаланговом суставах, обеих запястьях и предплюснах, атлантаксиальное смещение и левосторонний коксит. На основании клинических, биологических и рентгенологических данных был поставлен диагноз активного тяжелого РА.

Лечение



Пациентке назначили низкие дозы метотрексата (MTX; 7,5 мг/неделя) с ритуксимабом (две дозы по 1000 мг с интервалом в 2 недели). Такое лечение артрита было высокоэффективным, как показало контрольное обследование через 5 месяцев (Шкала оценки активности заболевания-28 - 2,8), при этом отклонение результатов функциональных проб печени от нормы сохранялось.

Обсуждение

Исследования позволяют предположить, что частота РА при ПБЦП составляет 1,8-5,6%.³ Взаимосвязь между ПБЦП и РА породила вопросы о гепатотоксичности препарата для лечения РА.⁴ В данном случае мы изучили влияние на безопасность и истощение популяции иммунологически селективных В-клеток при применении ритуксимаба (моноклональные антитела, отнесенные в кластер дифференцировки 20) при применении MTX в низких дозах у пациентов с ПБЦП и РА. У нашей пациентки мы применяли низкую дозу MTX (7,5 мг/неделя) в сочетании с двумя дозами ритуксимаба 1000 мг с интервалом в 2 недели. После 5 месяцев наблюдения мы отмечали хороший клинический и биологический ответ со стороны РА, тогда как отклонение результатов функциональных проб печени от нормы сохранялось. Сообщалось о еще 2 случаях, когда пациенты получали этанерцепт и MTX 4 мг/неделя и продемонстрировали значительное улучшение в течение заболевания и функции печени, которое сохранялось через год после начала применения этанерцепта.^{5,6} Необходимо проведение дальнейших исследований для определения взаимосвязи между данными двумя заболеваниями; в частности, изучение частоты ПБЦП в больших когортах пациентов с РА.

Вывод

В-клетки, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита и первичного билиарного цирроза печени. Необходимо проведение дополнительных исследований для более точного определения терапевтической роли ритуксимаба при обоих заболеваниях.

Ссылки

1. Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y: Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine* 2007, 74:279-281.
2. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, et al : Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012, 55:512-521
3. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P: Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001, 60:1046-1049
4. Bach N, Bodian C, Bodenheimer H, Croen E, Berk P, et al: Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:187-193.
5. Kubo S, Iwata S, Saito K, Tanaka Y: Successful treatment of primary biliary cirrhosis with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011, 78:535-536.
6. Ogata A, Terabe F, Nakanishi K, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, Arimitsu J, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Tanaka T, Kawase I: Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009, 76:104-116.