

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН В ПРОГРАММНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Р.Т. Алекперов, Н.Г. Гусева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Приводится случай достаточного успешного применения внутривенного иммуноглобулина как компонента программной интенсивной терапии у больной системной склеродермией с признаками фиброзирующего альвеолита.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, фиброзирующий альвеолит, системная склеродермия.

Поражение легких при системной склеродермии (ССД) является характерной висцеральной локализацией склеродермического процесса и встречается у 80% больных [1]. Наиболее частым вариантом поражения является фиброз легких, выраженность которого существенно варьирует - от клинически бессимптомного базального пневмофиброза до тяжелого фиброзирующего альвеолита (ФА). Прогрессирующая дыхательная недостаточность вследствие фиброза легких считается в настоящее время одной из основных причин смерти больных ССД [4, 5]. Исследования последних лет не подтверждают бытующее мнение о лучшем прогнозе ФА при ССД по сравнению с идиопатическим [6]. Лечение фиброза легких при ССД остается сложной терапевтической проблемой. Наиболее оптимальные результаты лечения ФА при ССД получены при комбинированной терапии больных преднизолоном и циклофосфаном (ЦФ) [7, 8]. Несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию, у части больных ФА продолжает прогрессировать, приводя к терминальной дыхательной недостаточности. Поэтому предлагаются различные новые методы и схемы лечения этого тяжелого синдрома.

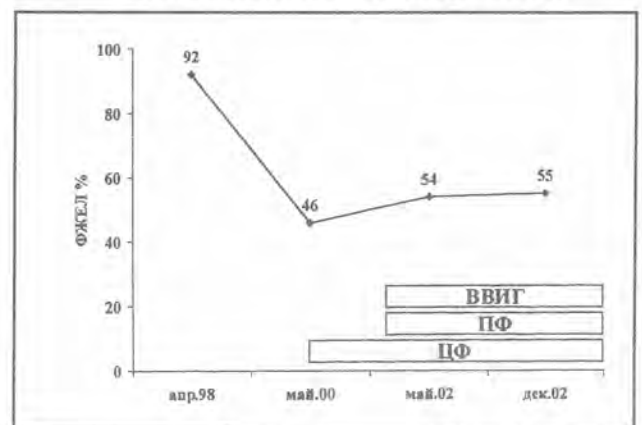
Приводим описание случая комбинированной терапии ФА у больной ССД с применением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

Больная Г. 1953 г. р., наблюдается в Институте ревматологии (ИР) с 1994г. Болеет с 1993г, когда обратила внимание на гиперпигментацию лица, кистей и предплечий. В апреле 1994г появились нарастающий отек и затруднения при сгибании пальцев кистей, атаки синдрома Рейно на холоде, одышка при физической нагрузке, сухой кашель. В течение года отмечалась субфебрильная температура по вечерам, потеря веса до 8 кг. В мае 1994г госпитализирована по месту жительства, установлен диагноз системной склеродермии. При рентгенологическом обследовании выявлена грубая деформация легочного рисунка по петлито-ячеистому типу в нижних и средних отделах легких. После 4-х сеансов комбинированной терапии плазмаферезом (ПФ) с последующим введением 200 мг дексаметазона в течение 17 дней улучшения самочувствия не наблюдалось. В октябре того же года проведены еще 2 инфузии дексаметазона по 200 мг. Ввиду отсутствия эффекта лечения и прогрессирующего ухудшения самочувствия, больная была направлена в ИР. При первой госпитализации в ноябре 1994г отмечались: гиперпигментация кистей, предплечий, лица; плотный отек кожи кистей и дистальных отделов предплечий, лица; симптом "кисета", деформация типа "барабанных палочек" и укорочение дистальных фаланг кистей, умеренные сгибательные контрактуры пальцев рук. АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС - 65 в мин, частота дыхания 18 в мин. При аускультации

на высоте вдоха выслушивались крепитирующие хрипы типа "треск целлофана" в задне-базальных отделах легких. Лабораторные показатели были не изменены. Проводилась терапия реополиглоукином и пентоксифиллином, назначен нифедипин 30 мг/сут. Диагноз при выписке: системная склеродермия лимитированная форма, синдром Рейно, базальный пневмофиброз. Рекомендовалось продолжить прием нифедипина и дезагрегантов. Повторное обследование в ИР через 4 года в апреле-мае 1998г. Основными жалобами были боли в левой половине грудной клетки, сухой кашель и одышка при умеренной физической нагрузке. Определялись крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. АД 100/70 мм рт.ст. ЧСС 65 в мин, частота дыхания в покое 18 в мин. Анализы крови и мочи без изменений. На рентгенограммах легких выявлялось усиление и деформация легочного рисунка в базальных отделах, местами "сотового" типа. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составила 92% (рис.). Терапия включала вазопростан 20 мкг/день №20, нифедипин 30 мг/сут, пентоксифиллин 300 мг/сут. Выписана с рекомендациями продолжить прием нифедипина и пентоксифиллина, а также повторять инфузии вазопростана 1 раз в 6 мес. Несмотря на соблюдение предписанных рекомендаций, больная отмечала нарастание интенсивности кашля и одышки при снижении толерантности к физическим нагрузкам. Кашель усиливался в ночное время и нарушал сон. При госпитализации в ИР в мае 2000г основными жалобами были сухой кашель, одышка при умеренных физических нагрузках, дискомфорт в прекардиальной об-

Рис.1

ДИНАМИКА ФЖЕЛ ПРИ ПОВТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ФВД БОЛЬНОЙ Г.



ласти (чувство сдавления, тяжести). При поступлении данные осмотра прежние. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 56 в мин, ритм правильный. Раздвоение 2-го тона на легочной артерии и 3-х створчатом клапане на высоте вдоха. В базальных и боковых отделах легких множественная грубая крепитация. Анализы крови оставались без изменений. Рентгенологически наблюдалось усиление деформации легочного рисунка сетчато-петлистого типа. ЭхоКГ не выявляла признаков легочной гипертензии, оставался утолщенный перикард с небольшой сепарацией эпикарда (4 мм). Исследования ФВД впервые выявили выраженные рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ - 40-45%). В связи с прогрессированием фиброза легких к терапии нифедипином и пентоксифиллином были добавлены преднизолон 10 мг/сут, ЦФ 200 мг в/в 1 раз в нед. После третьей инъекции ЦФ наблюдалось небольшое (в полтора раза) повышение трансаминаз, в связи с чем для амбулаторного лечения были рекомендованы инъекции ЦФ по 200 мг 1 раз в 2 нед (400 мг в месяц), преднизолон 10 мг/сут, продолжены нифедипин и пентоксифиллин. Как выяснилось при очередной госпитализации в мае 2001г, больная амбулаторно получала ЦФ в течение 6 мес с последующей отменой в связи с повышением сывороточных трансаминаз. Отмечалось усиление одышки и кашля при минимальной физической нагрузке, а также усиленные болезненные ощущения в области сердца в течение нескольких дней после инфузии ЦФ, беспокоили артралгии. Крепитация распространилась на средние (начиная с 3-их межреберий по паравертебральной линии) отделы легких с обеих сторон. Рентгенологически за период с мая 2000г усилилась деформация легочного рисунка, увеличилось количество фиброзных тяжей. При компьютерной томографии (КТ) выявлялись признаки ФА 2ст. В серии анализов крови изменений не наблюдалось. Проводимое лечение включало: метипред 8 мг/сут, нифедипин с последующей заменой на лозартан, трентал. Во время пребывания в клинике у больной развилась бронхо-легочная инфекция, в связи с чем назначена антибактериальная терапия. Для воздействия на прогрессирующий фиброз легких назначен ПФ (2 сеанса) с последующим введением 400 мг ЦФ и 500 мг метипреда внутривенно. Для профилактики инфекции назначен внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) ("Пентаглобин" Биотест Фарма ГмбХ, Германия) 200мл однократно (140 мг/кг). Состояние больной на фоне проводимой терапии улучшилось - уменьшились одышка, кашель, исчезли артралгии. При выписке было рекомендовано продолжить инъекции ЦФ 200 мг 1 раз в 2 нед. прием метипреда 8 мг/сут; лозартана 25 мг и трентала 800 мг в день. Также рекомендован ПФ 1 сеанс каждые 2 мес с последующим введением ЦФ 400 мг, метипреда 500 мг и ВВИГ 200 мл. При очередных обследованиях в ИР в ноябре 2001г и мае 2002г состояние больной оставалось относительно удовлетворительным, но продолжали беспокоить чувство дискомфорта и продолжительные боли за грудиной ноющего характера. Анализы крови и мочи оставались без изменений. ЭКГ и ЭхоКГ без динамических изменений. Рентгенологически - легочный рисунок ячеисто деформирован, больше в базальных отделах, отмечается нарастание диффузного пневмосклероза. ФЖЕЛ по сравнению с 2000г увеличилась с 1,52л до 1,81л и составила 54% от должной (рис.). Лечение было продолжено. Во время последнего обследования в ИР в декабре 2002г состояние было удовлетворительным. В легких выслушивалась крепитация ниже уровня 3 ребер по паравертебральной линии. Данные ЭКГ и ЭхоКГ без динамики. При рентгенографии легких, по сравнению с исследованием от 07.05.2002г, еще более четко выявлялись тени фиброзных тяжей, нарастала деформация легочного рисунка. ФЖЕЛ равнялась 1,83 л и составляла 55% от должной величины, что соответствовало умеренным рестриктивным изменениям. При повторной КТ в режиме высокого разрешения (КТВР) картина оставалась практически без изменений: КТ признаки ФА 2 ст. Таким образом, за период с мая 2001г по декабрь 2002г (18 мес) проведено 10 сеансов комбинированной терапии ПФ, внутривенным ЦФ, метипредом и ВВИГ. Одновременно больная продолжала получать метипред 8 мг/сут, ЦФ 200 мг в 2 нед и ваоактивные препараты.

Обсуждение

ФА является прогностически неблагоприятным осложнением ССД. В представленном случае признаки поражения легких появились практически в дебюте болезни, а

клиническая картина ФА развилась в течение первых пяти лет болезни. В настоящее время по мнению большинства исследователей оптимальные результаты лечения фиброза легких при ССД достигаются при применении ЦФ. Одновременно с ЦФ назначается преднизолон, доза которого существенно колеблется в разных исследованиях. R. Giacomelli et al. [9] в пилотном исследовании оценивали результаты пульс-терапии ЦФ 1г/м2/мес в течение 6 мес у больных ССД с признаками альвеолита. После лечения ФЖЕЛ повысилась более чем на 15% у 8 из 23 больных. По результатам повторной КТВР у 5 больных выявлено распространение воспалительных изменений на другие легочные сегменты. В исследовании G. Varai et al. [10] после 48 нед лечения ЦФ в дозе 1г/мес больных ССД с интерстициальным поражением легких наблюдали уменьшение одышки и повышение ФЖЕЛ на 7%, но эти изменения не были статистически значимыми. По данным повторной КТВР ЦФ не влиял на характер изменений в легких. Анализ динамики функциональных легочных тестов в течение двух лет после лечения ЦФ, другими цитотоксическими препаратами, высокими дозами преднизолона и Д-пенициллинам показал более выраженное улучшение ФЖЕЛ в группе больных, леченых ЦФ [9]. A. Akesson et al. [8] показали, что через 1 год лечения ЦФ легочные функциональные тесты улучшились преимущественно у больных с исходно повышенными лабораторными признаками воспаления и ухудшились у больных с нормальными лабораторными показателями. I. Pakas et al. [12] наблюдали лучшие результаты лечения при сочетании ЦФ с высокими дозами преднизолона по сравнению с низкими дозами. В итоге большинство авторов сходятся во мнении, что применение ЦФ оказывает положительный эффект на динамику и исходы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) при ССД. В то же время результаты лечения отдельных больных нередко различаются как по характеру, так и по выраженности эффекта. Возможно, эти различия обусловлены морфологическим типом поражения легких. Показано, что гистопатологические изменения типа неспецифической интерстициальной пневмонии при ССД встречаются чаще и имеют лучший прогноз, чем изменения типа обычной интерстициальной пневмонии, при которых прогноз значительно хуже, а эффект глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессоров отсутствует [13, 14]. Прогноз ФА и эффективность лечения коррелируют также с характером клеточного состава лаважной жидкости [15]. Независимо от причин, в каждой исследованной группе выделяется подгруппа больных, у которых не отмечалось ожидаемого эффекта или, более того, происходило дальнейшее прогрессирование поражения легких. В нашем случае назначение адекватной дозы ЦФ было невозможно из-за повышения трансаминаз и опасности кардиотоксического действия препарата. Вследствие этих причин больная получала только половину рекомендуемой дозы ЦФ. Возможно поэтому ожидаемого после 6 мес лечения ЦФ клинического эффекта не наблюдалось. Более того, нарастали клинические и рентгенологические признаки поражения легких, что делало очевидной необходимость коррекции терапии. С этой целью был назначен ПФ с последующим введением 400 мг ЦФ и 500 мг метипреда.

Эффективность ПФ при ССД оценивалась в небольших группах или у отдельных больных. В неконтролируемом исследовании P. S. Dau et al. [16] показали, что комбинированная терапия ПФ, преднизолоном и ЦФ положительно влияет на кожные и висцеральные проявления болезни. Интересным представляется сообщение K. Tamura et al. [17] о значительном улучшении клинических и рентгенологических признаков поражения легких после трех ежедневных сеансов ПФ у больной ССД с прогрессирующим ИЗЛ, которым предшествовали безуспешные попытки лечения ГК внутрь, пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупрессорами. Вместе с тем L. Guillevin et al. [18] не наблюдали положительного эффекта после 8-20 сеансов ПФ у 7 больных ССД. Следует отметить, что нашей пациентке уже в первый год болезни проводились сеансы ПФ с последующим введением мегадоз ГК без существенного эффекта. Как предполагалось, включение ЦФ может дать лучший результат. В целях профилактики инфекционных осложне-

ний больной одновременно был назначен ВВИГ в дозе 10 г. Явное клиническое улучшение в виде уменьшения одышки и сухого кашля, увеличения двигательного режима наблюдалось уже во время пребывания в клинике. Стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования по результатам исследования ФВД и КТ свидетельствуют об эффективности проводимой терапии. Отсутствие эффекта предшествующего лечения ЦФ с небольшими дозами ГК, а также ПФ с мегадозами ГК в прошлом, дает основание считать стабилизацию и некоторое улучшение состояния пациентки следствием включения ВВИГ в терапевтическую комбинацию.

На сегодняшний день имеются всего лишь две работы, в которых описываются результаты применения ВВИГ в терапии больных ССД. В одной из них авторы анализируют результаты лечения трех больных ССД с быстро прогрессирующим течением и преимущественным поражением кожи [19]. Ввиду отсутствия эффекта предшествующей терапии, было начато лечение ВВИГ, который вводился в высоких дозах (2г/кг) один раз в мес в течение 6 мес. У всех больных после лечения наблюдалось значительное снижение кожного счета. В другой работе описывается случай успешного лечения ВВИГ больного с быстро прогрессирующей диффузной ССД без признаков висцеральной патологии [20]. Предшествующее лечение Д-пеницилламином, колхицином и ГК не дало эффекта. Препарат вводился 1 раз в мес в течение года и каждые три мес проводился ПФ. После лечения наблюдалось значительное уменьшение кожного счета, перестали рецидивировать дигитальные язвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., "Медицина", 1993, 266с.
2. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Шайков А.В., Богданова М.В. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии. Клин. фармакол. и терапия, 1995, 4(4), 44-48.
3. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А.Насоновой. М., МИК, 2001, 40с.
4. Hesselstrand R., Scheja A., Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57(11), 682-686.
5. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 97-99.
6. Hubbard R., Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(6), 676-679.
7. Silver R.M. Clinical problems. *The lungs. Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1996, 22, 825-840.
8. Akesson A., Scheja A., Lundin A., Wollheim F.A. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(5), 729-735.
9. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F., Cipriani P, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(4), 731-736.
10. Varai G., Earle L., Jimenez S.A., et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J. Rheumatol.*, 1998, 25(7), 1325-1329.
11. Steen V.D., Lanz J.K. Jr., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(9), 1290-1296.
12. Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(2), 298-304.
13. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, 19(2), 121-127.
14. Veeraraghavan S., Nicholson A.G., Wells A.U. Lung fibrosis: new classifications and therapy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, 13(6), 500-504.
15. Witt C., Borges A.C., John M. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58(10), 635-640.
16. Dau P.C., Kahaleh M.B., Sagebiel R.W. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 1981, 24(9), 1128-1136.
17. Tamura K., Akiyama J., Oono K. et al. A successful therapy with plasma exchange for interstitial pneumonia of progressive systemic sclerosis. *Intern. Med.*, 1992, 31(5), 649-654.
18. Guillemin L., Leon A., Levy Y. et al. Treatment of progressive systemic sclerosis with plasma exchange. Seven cases. *Int. J. Artif. Organs*, 1983, 6(6), 315-318.
19. Levy Y., Sherer Y., Langevitz P., et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin - a preliminary report. *Clin. Rheumatol.*, 2000, 19(3), 207-211.
20. Szabo Z., Soltész P., Szucz G. et al. Treatment of systemic sclerosis with combination of plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm June 12-15, 2002.
21. Jelaska A., Korn J.H. Anti-Fas induces apoptosis and proliferation in human dermal fibroblasts: differences between foreskin and adult fibroblasts. *J. Cell Physiol.*, 1998, 175, 19-29.
22. Amran D., Renz H., Lack G. et al. Suppression of cytokine-dependent human T-cell proliferation by intravenous immunoglobulin. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994, 73, 180-186.
23. Ruiz de Souza V., Carreno M.P., Kaveri S.V. et al. Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25, 1267-1273.
24. Bresser P., Jansen H.M., Weller F.R. et al. T-cell activation in the lungs of patients with systemic sclerosis and its relation with pulmonary fibrosis. *Chest*, 2001, 120 (suppl 1), 66S-68S.

25. Majumdar S., Li D, Ansari T., Pantelidis P. et al. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur. Respir. J.*, 1999, 14(2), 251-257.
26. Genevay S., Saudan-Kister A., Guerne P.A. Intravenous gammaglobulins in refractory polymyositis: lower dose for maintenance treatment is effective. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 635-636.

Поступила 10.10.03.

Abstract

R.T. Alekperov, N.G. Guseva

Intravenous immunoglobulin for intensive therapy of fibrosing alveolitis in a patient with systemic sclerosis

A case of quite successful administration of intravenous immunoglobulin as a component of programmed intensive therapy in a patient with systemic sclerosis and signs of fibrosing alveolitis.

Key words: intravenous immunoglobulin, fibrosing alveolitis, systemic sclerosis.