

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

А.И. Дубиков, Л.А. Белоголовых, Е.Э. Медведь

Владивостокский государственный медицинский университет

Внедрение в практику ревматологов антицитокиновых препаратов сопровождается переоценкой терапевтических возможностей при таких тяжелых воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника, как ревматоидный артрит (РА) и спондилоартропатии [2]. Особый интерес представляют висцеральные проявления этих заболеваний, частота развития которых растет вместе с диагностическими возможностями. Так, частота поражения легких при РА достигает 50%, причем у 10-20% пациентов легочная патология оказывается причиной летального исхода [1]. Амилоидоз почек на фоне РА является существенным фактором увеличения ранней смертности у этих больных [5]. Особое значение имеет вопрос о контроле так называемого субклинического или безмолвного амилоидоза, диагностируемого у 73% всех больных с морфологическими признаками последнего [6]. Вовлечение в процесс сердечно-сосудистой системы у больных с анкилозирующим спондилоартритом (АС) встречается в 20-22% случаев и может проявляться не только аортитом, но и полной поперечной блокадой с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса, зачастую требующим имплантации электрокардиостимулятора [3]. Нередко АС сопровождается поражением глаз в виде тяжелого рецидивирующего увеита, который может привести к существенному снижению остроты зрения и слепоте. Опрос 1331 больного АС показал, что 40% из них имели в анамнезе эпизоды увеита [4].

Основное внимание исследователей, изучающих действие биологических противовоспалительных препаратов у больных РА и АС, приковано непосредственно к оценке состояния опорно-двигательного аппарата на фоне лечения биологическими противовоспалительными препаратами. Вместе с тем, контроль "общего уровня" воспаления должен отражаться и на состоянии других органов и систем.

Целью работы явилось изучение эволюции клинических проявлений у больных РА и АС с различными висцеральными поражениями на фоне лечения инфликсимабом (Ремикейд®, компания Шеринг-Плау).

Под нашим наблюдением находилось 24 больных (5 с АС, 3 - с псориатическим артритом, 16 - РА), лечившихся Ремикейдом. У 7 больных (2 с АС и у 5 с РА, средний возраст 38,3 г) имелись висцериты, в связи с которыми они первоначально были госпитализированы в специализированные отделения в зависимости от характера висцерального поражения (1 больной АС - в офтальмологическое отделение, 1 - в кардиологическое отделение, 2 больных РА - в нефрологический центр и 2 - в пульмонологическое отделение).

Всем больным Ремикейд назначался в связи с неэффективностью предшествующей терапии. Анализировали выписки из историй болезни специализированных отделений, истории болезни городского ревматологического центра г. Владивостока. Ниже приведены описания отдельных случаев.

Результаты наблюдений

Больной Г.А., 42 лет, впервые отметил боли в области грудного и поясничного отделов позвоночника воспалительного ритма в 1993 г., по поводу которых неоднократно обследовался и лечился у невролога. В 2000 г., в связи с неэффективностью лечения и нарастающей интенсивностью болей в грудном отделе позвоночника, госпитализирован в нейрохирургическое отделение. При обследовании на обзорной рентгенограмме костей таза выявлен двухсторонний сакроилеит IV стадии (рис 1). Магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного отдела позвоночника показала снижение МРТ сигнала от структур межпозвоночных дисков. Консультант-ревматолог диагностировал АС и перевел больного в ревматологический центр. Из анамнеза выяснено, что отец больного страдает болезнью Бехтерева. При обследовании в центре признаков периферического артрита и изменений на ЭКГ не было выявлено, но по данным Эхо-КГ в межжелудочковой перегородке отмечались зоны повышенной эхогенности. После проведенного лечения (диклофенак 200 мг/сут, физиотерапия, лечебная физкультура) пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара, рекомендован прием индометацина до 150 - 200 мг/сут и наблюдение ревматолога. До 2003 г. самочувствие больного было хорошим, боли в спине не беспокоили, что позволило ему полностью прекратить прием индометацина. В июле 2003 г. после сильного психоэмоционального стресса почувствовал нарастающую слабость, развилось полуобморочное состояние. Отмечались редкий пульс, ощущения "кувырков" в области сердца. Бригадой СМП доставлен в инфарктное отделение с предварительным диагнозом полной атриовентрикулярной блокады (ПАВБ) с приступами Морганьи-Адамса-Стокса, обусловленной инфарктом миокарда (ИМ). В последующем диагноз ИМ был исключен, и

Рисунок 1
ОБЗОРНАЯ РЕНТГЕНОГРАММА КОСТЕЙ ТАЗА БОЛЬНОГО Г.
ПРИЗНАКИ ДВУХСТОРОННЕГО САКРОИЛЕИТА



ЭКГ БОЛЬНОГО Г. ПРИЗНАКИ ПОЛНОЙ АТРИО-ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ

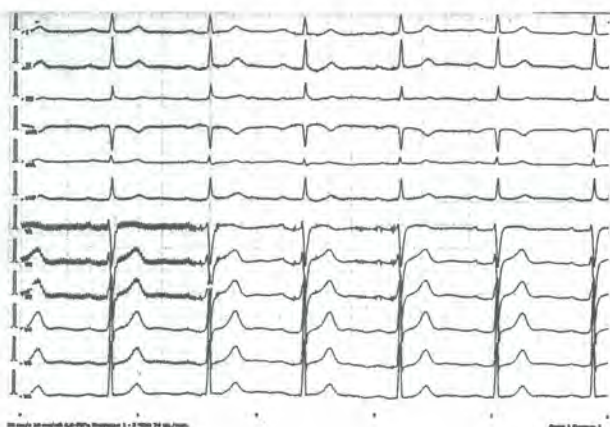


больной был переведен в городской ревматологический центр. При поступлении на ЭКГ картина ПАВБ с частотой сердечных сокращений до 35 - 48 в 1 мин (рис. 2). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг, назначена базисная терапия метотрексатом 15 мг внутривенно (в/в) еженедельно с приемом на следующий день 5 мг фолиевой кислоты. По окончании пульс-терапии переведен на прием 50 мг преднизолона per os ежедневно. В течение первых трех дней от начала лечения ПАВБ регрессировала до неполной АВБ, вначале 2, а затем 1 степени, однако спустя 7 дней вновь стала нарастать величина интервала P-Q (0,28 с - 0,35 с - 0,40 с) и на 10 день вновь развилась ПАВБ. Принято решение провести лечение Ремикейдом в дозе 3 мг/кг. Первая в/в инфузия препарата проведена 15 августа 2003 г. Уже на следующий день исчезла ПАВБ и сохранялась неполная АВБ 1 степени. Нарушение проводимости исчезло через неделю от первой инфузии Ремикейда (рис. 3) на фоне постепенного сокращения интервала P-Q (0,25 с - 0,22 с - 0,18 с). В последующем пациент получил еще 6 введений Ремикейда в течение года с интервалом в 6-8 недель. До настоящего времени (октябрь 2004 г) состояние больного хорошее, сохраняется синусовый ритм. Доза преднизолона сокращена до 10 мг, прием метотрексата продолжается.

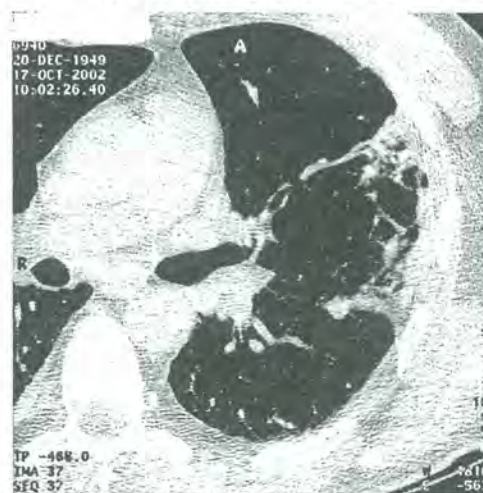
Таким образом, у больного АС развилось поражение проводящей системы сердца в виде ПАВБ. Применение Ремикейда привело к быстрой ее трансформации сначала в АВБ 1 степени с последующим полным восстановлением проводимости. В данном случае лечение Ремикейдом можно квалифицировать как экстренное, проведенное по жизненным показаниям, и рассценивать как альтернативу имплантации электрокардиостимулятора. На этом примере можно также отметить более высокую эффективность Ремикейда в сравнении с глюкокортикоидами (ГК).

Больной Л.В., 55 лет, с 1994 г отмечал периодические боли в мелких суставах кистей с незначительной припухлостью и кратковременной утренней скованностью. В 2000 г., на фоне субфебрилитета впервые появился упорный приступообразный непродуктивный кашель, сохранявшийся в течение месяца. Рентгенологическое обследование патологических изменений легочного рисунка не выявило. Высказано предположение о бронхиальной астме. Проведено шесть сеансов плазмафереза в сочетании с ингаляционными формами ГК с удовлетворительным эффектом. При этом пациент обратил внимание, что боли в суставах практически исчезли. До 2002 г. чувствовал себя хорошо. Изредка возникавшее ощущение утренней скованности в мелких суставах, к которому пациент привык и не придавал этому большого значения, купировал приемом ибупрофена. В августе 2002г. внезапно появилась лихорадка (температура повышалась до 40°C) с сильным кашлем и выраженной одышкой. Значительно усилились боли в суставах, что рассценивалось как артралгии на фоне лихорадки. После рентгенологического исследования легких с диагнозом пневмонии пациент был госпитализирован

ЭКГ БОЛЬНОГО Г. ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕМИКЕЙДОМ: ИСЧЕЗЛА ПОЛНАЯ АТРИО-ВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА



КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАММА ЛЕГКИХ БОЛЬНОГО Л. ПРИЗНАКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПНЕВМОНИТА И РЕВМАТОИДНЫХ УЗЛОВ



в пульмонологическое отделение. Интенсивная антибактериальная терапия оказалась неэффективной. Консультант-фтизиатр исключил пневмонию и высказал предположение о "системном характере" поражения легких, этиология которого требует уточнения. Больной был осмотрен онкологом, гематологом, ревматологом, после чего с предварительным диагнозом РА с висцеральными проявлениями переведен в городской ревматологический центр. При проведении компьютерной томографии (КТ) легких обнаружены признаки интерстициального пневмонита и ревматоидных узлов (рис. 4). Надо отметить, что у больного имелись крупные подкожные ревматоидные узлы на разгибательной поверхности правого предплечья, на которые никто не обращал внимания ранее (рис. 5). Начата интенсивная синхронная терапия. Метотрексат вводился в дозе 20 мг в/в после каждого сеанса плазмафереза. Контрольная рентгенограмма органов грудной клетки показала незначительную положительную динамику в виде регрессии интерстициального компонента усиленного легочного рисунка. Сохранялась выраженная одышка, что позволило предположить наличие легочной гипертензии, как следствия легочного васкулита. В октябре 2002 г (через один месяц от начала обострения) больному была проведена первая инфузия Ремикейда из расчета 3мг/кг массы тела. На следующий день отмечено значительное уменьшение одышки. После второго вливания препарата через двухнедельный интервал на контрольной рентгенограмме и КТ легких выявлен лишь участок пневмофиброза (рис. 6). Подкожные ревматоидные узлы прак-

Рисунок 5
ПОДКОЖНЫЕ РЕВМАТОИДНЫЕ УЗЛЫ У БОЛЬНОГО Л.



тически исчезли, что совпало с нормализацией СОЭ, СРБ.

В приведенном случае мы наблюдали сочетанное поражение легких при РА в виде интерстициального пневмонита, легочного васкулита и ревматоидных узелков у мужчины до появления развернутой клиники РА. Подобные варианты РА описывались в литературе ранее [7]. Обращает на себя внимание быстрота наступления клинического эффекта после применения Ремикейда в отличие от действия интенсивной синхронной терапии.

Больной Б.К., 40 лет, наблюдался в течение 4 лет у офтальмолога по поводу рецидивирующего увеита правого глаза. За последний год рецидивы увеита участились и стали более длитель-

Рисунок 6
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАММА ЛЕГКИХ БОЛЬНОГО Л.
ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕМИКЕЙДОМ. ПОЛНОЕ
ИСЧЕЗНОВЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ПНЕВМОНИТА
И РЕВМАТОИДНЫХ УЗЛОВ



ными, отметил снижение остроты зрения правого глаза. Был направлен на консультацию к ревматологу. Из анамнеза выяснено, что в течение пяти лет периодически лечится по поводу "остеохондроза", при этом обращает на себя внимание воспалительный ритм вертебралгий. Заболеваний кожи, кишечника, мочеполовой сферы не обнаружено. Заподозрен АС, подтвержденный при рентгенологическом исследовании (двухсторонний сакроилеит 4 стадии). Применение пульс-терапии дексаметазоном привело к нестойкому положительному эффекту в виде уменьшения выраженности симптомов увеита с последующим рецидивом через неделю и быстрым снижением остроты зрения (до 75%), что обусловило настоятельную необходимость применения альтернативных методов лечения. С согласия пациента про-

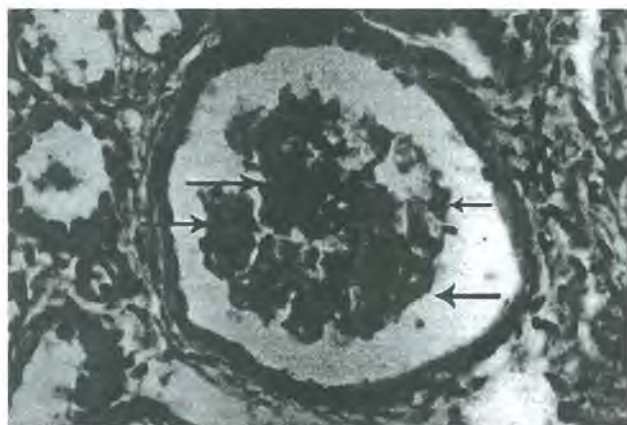
ведены три инфузии Ремикейда в дозе 3 мг/кг массы тела с интервалом 2, 4, 6 недель соответственно. Через сутки после первого введения препарата исчезла боль в глазном яблоке, к пятому дню явления воспаления полностью разрешились. Больному продолжено программное введение Ремикейда в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/нед в/м в течение 1 года. Длительность ремиссии составила 1 год.

В рассматриваемом случае АС у мужчины 40 лет протекал преимущественно в виде рецидивов увеита, что обусловило позднюю диагностику. Эскалация увеита, торпидного к стандартным методам лечения, явилась показанием к применению антицитокиновой терапии, приведшей к полному восстановлению остроты зрения и развитию стойкой ремиссии в течение года.

Больная И.А., 27 лет, с 12 лет страдает ЮРА. Постоянную базисную терапию не проводила. В течение последнего года отметила значительное ухудшение состояния: постоянную припухлость мелких суставов кистей, интенсивные боли в области тазобедренных суставов, резко ограничившие возможность передвижения, отеки на лице, туловище, нижних конечностях, резкую слабость. Лечение в течение месяца в ведомственной больнице с применением ГК, сеансов плазмафереза было неэффективным: отеки нарастали, количество выделяемой мочи значительно уменьшилось, похудела на 20 кг; была прикована к постели. Переведена в тяжелом состоянии в городской ревматологический центр. Генерализованная амиотрофия сочеталась с типичной для РА деформацией кистей. Выявлен двусторонний асептический некроз головок бедренных костей. В биоптате почки - признаки амилоидоза (рис. 7), что соответствовало клинической картине нефротического синдрома с синдромом почечной недостаточности (толщина паренхимы почек 22 мм, клубочковая фильтрация 15 мл/мин, креатинин крови 196 мкмоль/л, суточная протеинурия 8 г/л). Поскольку возможности "терапевтического маневра" в данном случае были весьма ограничены, был применен Ремикейд (3 мг/кг массы тела). В течение 6 недель больная получила всего три инфузии препарата на фоне постоянного приема метотрексата в дозе 20 мг/нед. К третьему введению Ремикейда нефротический синдром полностью разрешился. Нормализовались креатинин крови (63 мкмоль/л), клубочковая фильтрация (85 мл/мин), размеры паренхимы почек (18 мм), исчезла протеинурия. Последующее наблюдение за больной в течение 2 лет позволяет констатировать полную ремиссию. В настоящее время проводится подготовка к эндопротезированию тазобедренных суставов.

В данном случае длительное течение ЮРА без адекватной терапии осложнилось амилоидозом с развитием нефротического синдрома и почечной недостаточности, а также двухсторонним асептическим некрозом головок бедренных костей. Лече-

Рисунок 7
БОЛЬНАЯ И. ПРИЗНАКИ АМИЛОИДОЗА В БИОПТАТЕ
ПОЧКИ. ОКРАСКА КОНГО-РОТ. ГЛЫБКИ АМИЛОИДА
ЛОКАЛИЗУЮТСЯ МЕЖДУ ПЕТЛЯМИ КАПИЛЛЯРОВ
КЛУБОЧКА И ПОД КАПСУЛОЙ БОУМЕНА-
ШУМЛЯНСКОГО



ние Ремикейдом в такой ситуации можно отнести к разряду "драматической" терапии, приведшей к поразительному успеху. Наблюдение за больной в течение двух лет позволяет достоверно говорить о стойкой ремиссии заболевания. Заслуживает внимания тот факт, что результат был достигнут всего после трех инфузий Ремикейда.

Таким образом, особенностью приведенных наблюдений является наличие висцеральных проявлений основного заболевания, зачастую определяющих прогноз для жизни больного. Применение препарата антицитокинового ряда - Ремикейда сопро-

вождалось развитием быстрого клинического эффекта с восстановлением функции пораженных органов, что демонстрирует реальную возможность действенного контроля воспаления на системном уровне при заболеваниях аутоиммунной природы. Можно предположить, что антицитокиновая терапия воспалительных ревматических заболеваний позволяет вмешиваться в структурные основы гомеостаза, включая как функциональный, так и морфологический аспекты этой фундаментальной биологической проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2003, 1, 52-55.
2. Насонов Е.Л. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. РМЖ, 2001, 9, 23 (142), 1031-1032.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., Медицина, 1989, 592 с.
4. Edmunds L., Elsworth J., Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. J. Rheumatol., 1991, 18, 50-52.
5. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1985, 3 (2), 173-180.
6. Sanmarti R., Gomez-Casanovas E., Sole M. et al. Prevalence of silent amyloidosis in RA and its clinical significance. J. Rheumatol., 2004, 31 (5), 1013-1014.
7. Wiedemann H.P., Matthay R.A. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. Clin. Chest. Med., 1989, 10 (4), 677-722.

Поступила 20.12.04