

М.С. ПРОТОПОПОВ, С.А. ЛАПШИНА, И.Ф. АХТЯМОВ, Л.И. МЯСОУТОВА, Е.В. СУХОРУКОВА

Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

616.728.2-002:616.711-002-089

Коксит как фактор неблагоприятного прогноза анкилозирующего спондилита. Эффективность артропластики в снижении активности заболевания

Протопопов Михаил Сергеевич

аспирант кафедры госпитальной терапии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-906-321-84-40, e-mail: mikhailprotopopov@gmail.com

В ряде случаев стандартная терапия анкилозирующего спондилита не приносит значительных результатов. В таких случаях большое значение необходимо уделять рациональному комбинированию доступных методов терапии. В статье представлено уникальное описание пациента с быстропрогрессирующим анкилозирующим спондилитом и недостаточным ответом на проводимую терапию, включая последовательную терапию четырьмя различными генно-инженерными биологическими препаратами, клиническая активность заболевания у которого значительно снизилась после проведения эндопротезирования.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, терапия, эндопротезирование.

M.S. PROTOPOV, S.A. LAPSHINA, I.F. AHTYAMOV, L.I. MYASOUTOVA, E.V. SUKHORUKOVA

Kazan State Medical University

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Coxitis as an unfavourable prognostic factor for ankylosing spondylitis progression. Effects of arthroplasty on decreasing clinical activity of ankylosing spondylitis

In some cases, the standard treatment of ankylosing spondylitis does not bring significant results. In such cases, the importance should be given to combining the management of available therapies. The paper presents a unique description of a patient with ankylosing spondylitis and aggressive type of inadequate response to treatment, including the consistent treatment of four different genetically engineered biological agents, the clinical activity of the disease which has significantly decreased after joint replacement.

Keywords: ankylosing spondylitis, treatment, joint replacement.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее аксиальный скелет с формированием синдесмофитов и развитием сакроилиита [1]. У ряда пациентов АС протекает весьма агрессивно с быстрым развитием анкилозирования в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС) и позвоночнике [4]. Распространенность АС в популяции составляет, по различным данным, до 0,2-1,2% [3]. При данном заболевании

в патологический процесс часто вовлекаются энтезисы (точки прикрепления сухожилий, связок или суставных капсул к кости), периферические суставы, наблюдается поражение глаз (увеиты).

Цель лечения АС – снижение интенсивности боли и скованности в позвоночнике и суставах, длительное сохранение приемлемого функционального статуса, вторичная профилак-

тика и лечение возможных внескелетных проявлений АС, по возможности максимальное замедление рентгенологического прогрессирования заболевания [5]. В то же время, прогрессирование не всегда возможно остановить традиционными методами терапии [2]. Принятое ведение пациентов с АС подразумевает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [14]. При периферической форме заболевания эффективным может быть лечение сульфасалазином [2]. При высокой активности АС и отсутствии ответа на стандартную терапию показано назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО α). Однако достижение стратегических целей, даже с использованием современной терапии, в том числе и-ФНО α , не всегда возможно. Число пациентов, у которых наблюдается первичная или вторичная резистентность к проводимой терапии, достигает 40% [6]. При лечении таких пациентов перед лечащим врачом встает необходимость поиска дополнительных терапевтических вариантов и комбинирования доступных способов лечения.

Одним из важных проявлений анкилозирующего спондилита, часто приводящих к инвалидизации пациентов, является поражение так называемых осевых суставов, в частности, тазобедренного [12]. Развитие коксартроза (коксит) рассматривают как фактор неблагоприятного прогноза [13]. Согласно рекомендациям ASAS/EULAR по диагностике и лечению АС, в случае наличия выраженных рентгенологических изменений, наличии стойкого болевого синдрома в тазобедренном суставе со значительным снижением функционального статуса, показана его артропластика вне зависимости от возраста пациента [14]. Как правило, проведение эндопротезирования приводит к уменьшению боли и улучшению функции [15], при этом не влияет на активность заболевания и темпы рентгенологического прогрессирования патологического процесса [16].

Целью публикации является демонстрация комплексных лечебных мероприятий у пациента с быстро прогрессирующим анкилозирующим спондилитом и факторами неблагоприятного прогноза.

Пациент Н., 27 лет, находится на диспансерном наблюдении ревматологов РКБ МЗ РТ с 2008 г. С 17 лет страдает кожным псориазом. В августе 2008 г. впервые отметил появление неинтенсивных болей ноющего характера в левом тазобедренном суставе, утреннюю скованность в суставах. На момент первичного осмотра клинически наблюдалось ограничение объема движений в позвоночнике, причем на рентгенограммах суставов конечностей и позвоночника значительных изменений обнаружено не было. При рентгенографии таза обнаружены признаки сакроилиита II стадии по классификации ASAS [7]. По результатам остеосцинтиграфии выявлено накопление радиофармпрепарата в позвоночнике и крестцово-подвздошном сочленении. Выявлен HLA-B27 антиген. На основании проведенного обследования выставлен диагноз «Анкилозирующий спондилит (АС), высокой степени активности, HLA-B27 позитивный, Rо-стадия сакроилиита II, ФН II». Были назначены: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП): нимесулид 100 мг два раза в день постоянно и длительно, а также сульфасалазин в дозе 2000 мг в сутки, который пациент не принимал, несмотря на боли.

Интенсивность болей в тазобедренных суставах прогрессировала, а в октябре 2008 г. пациент отметил появление похожих по характеру болей в области левого коленного сустава и его припухлость. На фоне терапии НПВП (диклофенак 200 мг в сутки), была проведена периартикулярная инъекция триамцинолона в дозе 40 мг в область левого коленного сустава, после которой пациент отмечал значительное сниже-

ние интенсивности болей и припухлости в суставе. При этом, болевой синдром в тазобедренных суставах не снижался, нарастала продолжительность утренней скованности. Пациент отметил появление болей ноющего характера в поясничном отделе позвоночника, ягодицах, наиболее выраженных в покое, в ночное время, проходящие после приема НПВП.

В связи с обострением кожного псориаза больному рекомендован прием лефлуномида в дозе 20 мг в день. Через один месяц прием препарата прекращен без консультации с врачом в связи с отсутствием эффекта. На этом фоне в декабре 2008 г. появилась припухлость правого коленного, голеностопных суставов, значительно усилились боли по ходу позвоночника, в грудной клетке, что сопровождалось повышением температуры тела, болями в глазах, гнойным отделяемым из глаз, светобоязнью. Пациент за полгода похудел на 18 кг.

Ранее применяемый нимесулид не давал адекватного обезболивания, поэтому пациент был вынужден сменить его сначала на диклофенак, а затем на лорноксикам, от предложенной терапии глюкокортикостероидами отказался.

Весной 2009 г., учитывая выраженные боли в нижней части спины, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах с обеих сторон, кожные проявления псориаза, онихолизис, проявления иридоциклита, после консультации в НИИ Ревматологии РАМН пациенту было рекомендовано назначение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. На фоне терапии инфликсимабом значительно уменьшилась интенсивность болей в суставах и скованности, купировались глазные симптомы. В качестве дополнительного базисного противовоспалительного препарата был назначен метотрексат в дозе 10 мг в нед. в/м, однако вскоре был отменен, так как на фоне его приема у пациента отмечалось обострение кожных проявлений псориаза.

С 4-й инфузии инфликсимаба пациент отметил, что лечение стало менее эффективным, эффект сохранялся на протяжении 3-4 недель, после чего боли в спине и периферических суставах усиливались. После 6-й инфузии действие препарата ощущалось не более одной недели, в связи с чем было констатировано наличие синдрома «ускользания» эффекта. Терапию инфликсимабом в этой связи было решено прекратить. Принимая во внимание факт, что при синдроме «ускользания» эффективной может быть замена препарата на другой и-ФНО α [8], пациенту назначен адалимумаб в дозе 40 мг два раза в месяц. Две инъекции адалимумаба не дали значительного эффекта. В декабре 2009 г. назначен этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю, который пациент получал в течение двух месяцев. На этом фоне со стороны костно-суставной системы отсутствовал значимый эффект, но наблюдалась положительная динамика в отношении кожных проявлений псориаза. В марте 2010 г. пациент был госпитализирован в отделение ревматологии РКБ с жалобами на интенсивные ноющие боли в грудном и поясничном отделе позвоночника, крупных суставах (плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных, правом височно-нижнечелюстном — не мог полностью открыть рот); постоянные, в покое (в ночное время) и усиливающиеся при движении, несколько уменьшающиеся на фоне приема НПВП; перемежающиеся боли в проекции илеосакральных сочленений; боли в грудной клетке; скованность в суставах и спине в течение дня; ограничение объема движений в позвоночнике и суставах из-за боли, скованности и тугоподвижности. При осмотре — костно-мышечная система — гипотрофия мышц, умеренная дефигурация и болезненность коленных, голеностопных суставов, болезненность и припухлость ахилловых сухожилий. Симптом Отта +1 см, модифицированный симптом Шобера +4 см, экскурсия грудной клетки +3 см, симптом подбородок-грудина 1,5 см, симптом Томайера 36 см, симптом Кушелевского положительный. Значение

индекса BASDAI – 10, индекса BASFI – 9.7. Из результатов лабораторных исследований: Hb – 93 г/л, СОЭ – 66 мм/час, γ-глобулины — 33,8%, СРБ — 320 мг/л, ЦИК — 468 у.е. На рентгенограммах позвоночника и костей таза: признаки спондилоартроза и сакроилиита III стадии (рис. 1).

Проведена МРТ поясничного отдела позвоночника – воспалительных изменений не выявлено, наблюдались проявления дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника. Учитывая активность основного заболевания, проведен плазмаферез, пульс-терапия (метипред 1000 мг №3), назначен метилпреднизолон 24 мг в сутки. Плазмаферез также был назначен с целью преодолеть резистентность к ИФНО, т.к. по одной из версий, «ускользание» эффекта связано, прежде всего, с образованием антител из разряда тяжелых иммуноглобулинов к препаратам, которые возможно удалить в ходе процедуры плазмафереза [9]. В апреле 2010 г. вновь госпитализирован, положительной динамики не отмечал (BASDAI-10, BASFI -9). После повторного сеанса плазмафереза терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг возобновлена. Через две недели при госпитализации для повторного введения инфликсимаба отмечал хорошую динамику (BASDAI – 6,4, BASFI – 7,8), значительно уменьшились боли в суставах и позвоночнике, скованность, деформация суставов, увеличилась подвижность в суставах и позвоночнике. Лечение инфликсимабом продолжено, после четвертой инфузии вновь стал отмечать снижение эффективности лечения, тем не менее, рекомендовано было продолжение терапии инфликсимабом после проведения плазмафереза. В октябре 2010 после проведения 6-й инфузии инфликсимаба почти не ощущал эффекта от терапии (BASDAI – 9,6, BASFI – 8,9). В январе 2011 г., в связи с выраженной активностью заболевания и отсутствием значительного эффекта от всех предыдущих методов терапии принято решение о назначении ритуксимаба двукратно в дозе 1000 мг, в январе и феврале 2011 г. проведено две инфузии ритуксимаба, значительного эффекта после которых не наблюдалось (BASDAI – 9, BASFI – 9,2).

В апреле 2011 г. в связи с обострением кожной формы псориаза рекомендовано начать прием метотрексата (Методжект) подкожно в дозе 15 мг в неделю, на фоне терапии которым отмечал значительное улучшение (как уменьшение болей в суставах, так и уменьшение интенсивности кожных проявлений псориаза). Характерно усиление эффекта метотрексата после смены пути введения и назначения эквивалентной дозы подкожно, несмотря на ранее наблюдавшуюся неэффективность внутримышечного приема препарата.

В июле 2011 г. обратился повторно с усилением болей в спине и тазобедренных суставах (BASDAI – 9,2, BASFI – 9,4) проведены две повторные инфузии ритуксимаба. Пациент в основном предъявлял жалобы на боли в левом тазобедренном суставе, изменение походки. По результатам РКТ левого тазобедренного сустава констатирована III стадия асептического некроза головки бедренной кости. На консультации ортопеда рекомендовано проведение эндопротезирования левого тазобедренного сустава в плановом порядке.

В сентябре 2011 г. пациент был прооперирован в плановом порядке, произведена артропластика тотальным эндопротезом типа Цваймюллер с керамической парой трения (рис. 2)

После операции протезирования тазобедренного сустава отмечено существенное снижение клинической (утренняя скованность, боли в спине и суставах) и лабораторной активности (СОЭ, СРБ), увеличение объема движений. Пациент от продолжения терапии ГИБП отказался.

Данный клинический случай иллюстрирует вариант развития быстрого прогрессирования АС у пациента с рядом неблагоприятных прогностических признаков (HLA B-27 позитивность,

Рисунок 1.
Рентгенография костей таза у тазобедренных суставов до оперативного лечения



Суставные щели в крестцово-подвздошных сочленениях сужены, неравномерный субхондральный склероз, суставные поверхности неравномерные, нечеткие, суставные щели в тазобедренных суставах — справа равномерные, суставные поверхности четкие, слева – суставная щель сужена, одиночные кистовидные просветления и костные эрозии в суставных отделах. Рентгенологическая картина соответствует III стадии сакроилиита, отмечается коксартроз на фоне асептического некроза головки левого бедра.

Рисунок 2.
После эндопротезирования левого тазобедренного сустава



наличие внескелетных проявлений — псориаз, увеит, высокая иммунологическая активность — высокие цифры СОЭ, СРБ, поражение тазобедренных суставов, быстрое разви-



тие рентгенологических изменений в позвоночнике и КПС). Лечащими врачами неоднократно рассматривался вопрос о сосуществовании поражения позвоночника и псориаза кожи у данного пациента. Быстрое прогрессирование заболевания, хороший ответ на терапию НПВП в дебюте лечения, а также поражение тазобедренных суставов вплоть до асептического некроза головки бедренной кости заставляет расценивать данную ситуацию скорее как наличие псориаза у пациента с АС, чем как псориазический спондилоартрит.

В подобных ситуациях единственным вариантом терапии является применение и-ФНОα. Тем не менее, при длительном использовании препаратов этого ряда может развиваться так называемый «феномен ускользания эффекта» — снижение эффективности проводимой терапии (около 40%) [6]. Наиболее вероятно, этот феномен связан с выработкой специфических антител [9] к применяемым белковым препаратам. Показано, что данный феномен не является универсальным для всей группы и-ФНОα, и при смене и-ФНОα возможно вновь консолидировать достигнутый эффект от проводимой терапии [8]. Однако в случае, если этого не происходит, дополнительных вариантов стандартного лечения, которые возможно предложить подобным пациентам, нет.

В описанном клиническом примере быстрое прогрессирование заболевания и выраженный болевой синдром в сочетании с выраженной функциональной недостаточностью и значительным ограничением повседневной активности пациента требовали проведения агрессивной терапии.

Несмотря на то, что плазмаферез не рассматривается как рутинное мероприятие у пациентов с АС [5], его проведение могло повлиять на дальнейшую эффективность терапии. Это может быть связано с тем, что при процедуре плазмафереза удаляются наиболее крупномолекулярные белки крови. Безусловно, антитела к и-ФНОα, который сам по себе является крупномолекулярным белком, относятся к данной категории [9]. Более того, само по себе удаление значительного количества крупномолекулярных иммуноглобулинов, прежде всего, IgG, а также циркулирующих иммунных комплексов у ряда пациентов может снизить воспалительную активность АС.

В конкретном примере использование всего арсенала средств терапии, в том числе и ГИБП, не позволило достичь стойкого снижения активности акклизирующего спондилита. Дополнительным положительным моментом в терапии конкретного пациента явилось удаление очага воспаления (коксит) после эндопротезирования левого тазобедренного сустава, что привело не только к улучшению функционального статуса, но и снижению активности основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claire M. McVeigh, Andrew P. Cairns. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. — *BMJ*. — 2006. — Vol. 333, № 7568. — P. 581-585.
2. Chen J., Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2005. — № 2. — Art. №: CD004800. DOI: 10.1002/14651858.CD004800.pub2.
3. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et. al. Ankylosing spondylitis: an overview // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61.
4. Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis. Do We Need New Criteria? // *Arth & Rheum.* — 2005. — Vol. 52 № 4. — P. 1000-1008.
5. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Акад ПАМН Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 271-296.
6. Song I.H., Poddubnyy D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 23, №4. — P. 346-51.
7. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et. al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68.
8. Rudwaleit M., Van. den Bosch F., Kron M. et. al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12, № 3. — P. 117.
9. M.K. de Vries et. al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 1252-1254.
10. Cohen J.D. Successful treatment of psoriatic arthritis with rituximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, № 11. — P. 1647-8.
11. Nocturne G., Dougados M., Constantin A. Rituximab in the spondyloarthropathies: data of eight patients followed up in the French Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69. — P. 471-472.
12. Calin A., Elwood J. The relationship between pelvic, spinal and hip involvement in ankylosing spondylitis—one disease process or several? // *Br. J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 27. — P. 393-5.
13. Baraliakos X., Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? // *Rheumatology*. — 2010. — Vol. 49. — P. 3-4.
14. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et. al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 442-452.
15. Sweeney S., Gupta R., Taylor G., Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1862-6.
16. Diaz de Rada P., Barroso-Diaz J.L., Valenti J.R. Follow-up of the outcome of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis // *Rev. Ortop. Traumatol.* — 2004. — Vol. 48. — P. 340-4.