

УДК 616.72-002.77-039 +618.2/3

М.Г. НОГАЕВА, С.А. ТУЛЕУТАЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В статье описываются история болезни беременной женщины с ревматоидным артритом, тактика ведения в условиях женской консультации и исход беременности, протекающей на фоне приема противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: беременность, ревматоидный артрит, базисная противовоспалительная терапия.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Заболеваемость РА согласно последним исследованиям составляет 25-50 случаев на 100 тыс. населения. Как при большинстве ревматических заболеваний, РА болеют преимущественно женщины, соотношение больных РА мужчин и женщин составляет 1:3-5 (что меньше, чем при СКВ, где это соотношение составляет 1:8-9). Дебют заболевания приходится на фертильный возраст женщин, что является одной из причин значимости РА в акушерской практике.

Тяжесть заболевания является значительной у половины больных РА, через 5 лет развиваются клинически значимые изменения состояния здоровья. Таким образом, социально-экономическая стоимость РА достаточно высока [1].

Основными задачами фармакотерапии РА являются: уменьшение симптомов, включая недомогание, боли, отек и скованность суставов; предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов; сохранение качества жизни; достижение клинической ремиссии; увеличение продолжительности жизни. Расшифровка патогенетических механизмов, лежащих в основе ревматоидного воспаления, послужила основой для разработки концепции базисной или болезнь-модифицирующей терапии. Поскольку применение «базисных» препаратов при раннем РА позволяет модифицировать течение болезни, лечение РА должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3-х месяцев после постановки достоверного диагноза РА. Как известно, при РА наряду с усиленным образованием аутоантител различных специфичностей имеет место неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. Эти патогенетические особенности развития РА послужили основой для разработки и применения в клинической практике нового класса противоревматических средств, относящихся к биологическим агентам. Указанные препараты относятся к средствам базисной или болезнь-модифицирующей терапии, поскольку их противовоспалительное действие обусловлено влиянием на механизмы иммунного воспаления. Некоторые представители биологических агентов являются средствами, направленными на блокирование активности провоспалительных цитокинов либо на снижение чувствительности специфических рецепторов к данным цитокинам (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6). Ряд других оказывает блокирующее действие на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие специфические антитела либо медиаторы воспаления.

Тоцилизумаб (актемра) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. Блокирование указанных рецепторов приводит к существенному снижению

флогенных эффектов ИЛ-6, уровень которого резко повышается при РА. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Эффективность тоцилизумаба (как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) в отношении уменьшения субъективных и объективных признаков РА оценивалась в 5 рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых клинических исследованиях. Во всех исследованиях клинический эффект 20%, 50% и 70% по критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР) через 6 месяцев отмечался статистически значимо чаще при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, чем при терапии препаратами сравнения, независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), усиливался в течение всего курса лечения и сохранялся более 3 лет в продолжающихся открытых расширенных исследованиях [2].

РА у беременных способствует развитию ремиссии заболевания, которая встречается в 54-95% случаев (в среднем у 75%). Беременность обычно улучшает физическое функционирование у пациентов с РА. Лечение РА во время беременности осуществляется с помощью назначения глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов.

Причиной осложненного течения беременности может быть высокая активность РА в течение гестации, потребовавшая «агрессивной» терапии, которая, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на развитие гестации и родов.

На сегодняшний день в мире не накоплено достаточного опыта по влиянию тоцилизумаба на беременность и плод. Данный случай представляет клинический интерес для врачей-терапевтов, ревматологов и акушеров-гинекологов.

Описание случая

Беременная женщина М., 1986 г.р., встала на учет в женскую консультацию Городской поликлиники (ГП) №5 в сроке 23-24 недели с диагнозом: Серонегативный ревматоидный артрит, поздняя стадия, активность II степени, рентгенологическая стадия III, НФС I.

Anamnesis morbi: болеет с 2005 г., дебют заболевания с артрита голеностопных суставов, в 2006 г. обследована в ГКБ №1, где верифицирован диагноз: Ревматоидный артрит. Непрерывно принимала 10 мг преднизолона. С 2008 г. в лечение добавлен метотрексат в дозе 15 мг и фолиевая кислота, в 2010 г. перерыв в связи с беременностью, после родов вновь возобновила прием препаратов, с положительным эффектом.

В июле 2012 года лечилась в Городском ревматологическом центре (ГРЦ) в связи с прогрессированием суставного синдрома (артрит 3-х суставов и более, утренняя скованность около одного часа), висцеральные проявления (кардит, гипохромная анемия) на фоне

глюкокортикостероидных, нестероидных противовоспалительных, иммуномодулирующих (вобэнзим 3 драже х 3 раза в сутки) препаратов, базисной противовоспалительной терапии – метотрексата 15 мг в сутки и фолиевой кислоты, была проведена однократная инфузия препарата тоцилизумаб (актемры) 400 мг в/в капельно, с положительным эффектом. С 2013 года данная беременность.

Во втором триместре беременности обострение суставного синдрома на фоне приема метипреда в дозе 4 мг, обратилась в ЖК с жалобами на боли в мелких суставах кистей и стоп и общую слабость. В связи с чем дозу метипреда увеличили до 8 мг в сутки, 10 дней с последующим снижением дозы по ¼ каждые 5 дней, до 4 мг в сутки.

Anamnesis vitae: детские инфекционные заболевания не переносила. Tbs, гепатиты отрицает. Операций не было. Аллергоанамнез не описан. Половые отношения с 20 лет. Менструации с 16 лет по 3-5 дней, через каждые 28 дней. Супруг здоров. В 2010 г. на 35-36 недели беременности путем кесарева сечения родила живого ребенка, весом – 2300 г.

Status praesens: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистой оболочки обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система: полиартрит кистей рук, голеностопных, правого локтевого сустава. Сгибательная контрактура правого локтевого сустава. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный, АД 110/60 мм рт.ст., ЧСС 90 в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен в объеме за счет беременности. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторно-инструментальные обследования: ОАК (15.11.2012): Нб 101 г/л, эр. 3,5х10, цв. показатель 0,9, тромб. 235, лейкоц. 6,5х10, СОЭ 16 мм/ч.

ОАМ (25.04.2013): Нб 103 г/л, эр. 3,5х10, цв. показатель 0,89, тромб. 225, лейкоц. 7,5х10, СОЭ 40 мм/ч.

ОАМ: без патологии.

Биохимический анализ крови (16.11.2012): общий белок 59,6 г/л, мочевины 4,5 ммоль/л, креатинин 64 ммоль/л, глюкоза 4,1 ммоль/л, АЛТ 0,27, АСТ 0,22, общий билирубин 11,0, холестерин 5,0.

БАК (26.04.2013): общий белок 85,2 г/л, мочевины 4,4 ммоль/л, креатинин 69,5 ммоль/л, глюкоза 4,3 ммоль/л, АЛТ 0,30, АСТ 0,27, общий билирубин 11,0, холестерин 5,7.

Коагулограмма: ПТИ – 92%, протромбиновое время 13 сек.

СРБ, РФ отрицательный, антитела к денатурированной ДНК (1 – цепочной), антитела к нативной ДНК, результат отрицательный.

Активность заболевания по DAS 28 до лечения составила 4,9; и по индексу SDAI – 36.

ЭКГ ритм синусовый, с ЧСС 80 в минуту.

Рентгенография кистей рук (28.02.2012., амб.) – признаки ревматоидного артрита 3 стадии.

Рентгенография коленных суставов (28.02.2012., амб.) – артрит правого коленного сустава.

Рентгенография грудной клетки (28.02.2012., амб.) – без острой легочной патологии.

ЭхоКГ сердца (22.01.2013): – КДО – 118 мл, КСО – 43 мл, УО – 74 мл, ФВ – 64%. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Полости сердца не расширены. Клапаны интактны.

Допплерография (35-36 неделя): маточно-плацентарный кровоток в норме.

Активность заболевания DAS 28 после лечения составила 2,8 и по индексу SDAI – 19,8.

В мае 2013 г. родила путем кесарева сечения. Пол – мужской, вес – 2кг 900 г, рост – 53 см, по шкале Апгар 7-8 баллов, после операции выписана домой на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии. Грудное вскармливание ребенка было до 6 месяцев, после родоразрешения в декабре 2013 года вновь обострение суставного синдрома – дозу метипреда увеличили до 12 мг и метотрексат 15 мг в сутки. На сегодняшний день состояние матери и ребенка удовлетворительное.

Обсуждение

Согласно существующим рекомендациям по ведению беременных женщин с РА абсолютным противопоказанием для беременности является высокая активность заболевания с системными поражениями (почек, легких, сердца и признаками их функциональной недостаточности).

С окончанием беременности у 80% больных в течение первых 3 месяцев наблюдается рецидив РА, по активности аналогичный таковому до гестации. Подобная тенденция изменения активности РА прослеживается и при последующих беременностях больной. У больных РА часто развивается субфертильность, что объясняют, главным образом, самим заболеванием.

Акушерская и терапевтическая тактика

Беременность у женщин больных РА возможна при низкой активности заболевания.

Противопоказаниями для беременности при РА являются высокая активность заболевания с системными поражениями (почек, легких, сердца и признаками их функциональной недостаточности), амилоидоз почек. Относительным противопоказанием является асептический некроз головок бедренных костей.

Диспансерное наблюдение предусматривает выделение в группу риска беременных с РА и сопутствующим АФС, а также с синдромом Шегрена (последних – из-за повышенного риска неонатальных осложнений). Осмотр беременной с РА ревматологом проводится не реже одного раза в каждом триместре и через 2-3 месяца после родоразрешения.

При стойкой ремиссии заболевания в период беременности возможно уменьшение дозы принимаемых лекарственных препаратов и их временная отмена до окончания гестации.

Сроки госпитализации в родильный дом определяются совместно акушером и терапевтом (ревматологом).

Показанием для родоразрешения кесаревым сечением может быть наличие поражения тазобедренных суставов с нарушением их функции.

Методом выбора контрацепции у больной РА может быть применение оральных контрацептивов благодаря установленному факту, что применение женщинами противозачаточных гормональных средств снижает заболеваемость РА в 2 раза, а у больной РА способствует ремиссии заболевания. Для предупреждения беременности возможно использование и механических барьерных, и внутриматочных средств.

Клинический случай показывает, что однократное применение биологической терапии (тоцилизумаб) в комплексном лечении РА не оказал негативного влияния на течение, исход беременности и на плод.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. Биологические агенты в базисной терапии ревматоидного артрита // Лекарственный вестник. – 2012. – № 7 (47) . – Т. 6. – С. 3-7
2. Петров В.И., Черевкова Е.В., Солоденкова К.С.,

Бабаева А.Р. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – №1. – С. 3-10

3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., «Триада-Х». – 2007. – С. 667

4. Ревматология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Насонова Е.Л., акад. РАМН Насоновой В.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 641-642

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

М.Г. НОҒАЕВА, С.А. ТӨЛЕУТАЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.
РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ЖӘНЕ ЖҮКТІЛІК

Мақалада жүктілік кезінде ревматоидты артриттің клиникалық жағдайы және әйелдер кеңесінде жүргізі тәсілі көрсетілген.

Негізгі сөздер: жүктілік, ревматоидты артрит, базисті қабынуға қарсы терапия.

S U M M A R Y

M.G. NOGAEVA, S.A. TULEUTAYEVA

Kazakh national medical university

n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND PREGNANCY

This article describes a clinical case of rheumatoid arthritis during pregnancy and tactics under antenatal clinic.

Key words: pregnancy, rheumatoid arthritis, baseline anti-inflammatory therapy.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.61-005.1-036.12-085

Т.С. НУРГОЖИН¹, К.Р. БЕКТУР¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², А.Е. ГУЛЯЕВ¹,

¹Центр наук о жизни АО «Назарбаев Университет», г. Астана, Казахстан

²Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН, ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК

В статье представлены результаты проведенной фармакоэкономической оценки стоимости терапии с использованием короткодействующего эритропоэтина (Эпрекс®) и препаратов эритропоэтина длительного действия (Мирцера, Аранесп) у групп пациентов с ренальной анемией на различных фазах и этапах терапии.

Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка, стоимость терапии, Эпрекс®, Мирцера, Аранесп.

Распространённость хронических болезней почек (ХБП), как синдрома, оценивается в 8-16% по всему миру [1]. ХБП характеризуется прогрессирующим ухудшением функции почек [2, 3] и рано или поздно закономерно приведёт к утрате почечной функции, а значит, и к необходимости проведения заместительной почечной терапии либо трансплантации органа. Преддиализный период охватывает 1-4 стадии ХБП, а диагностирование 5 стадии болезни однозначно указывает на необходимость проведения диализа (перитонеальный диализ, гемодиализ) [4, 5]. Таким образом, очевидно, что уже на первых четырех стадиях ХБП необходимо сделать все для того, чтобы достичь главной цели лечения таких пациентов – максимального замедления темпов прогрессирования заболевания. Чем медленнее будет прогрессировать ХБП, переходя от стадии к стадии, тем позже будет начато проведение диализа. В-первых, это позволит снизить и без того высокие расходы системы здравоохранения (ведь, как известно, диализ является весьма дорогостоящим методом лечения, в котором пациент с ХБП 5 стадии нуждается пожизненно), а во-вторых, как можно дольше сохранить для пациента приемлемое качество жизни, поскольку начало гемодиализа означает не только «привязывание» пациента к месту его проведения, но и значительные временные затраты, ограничение возможности продолжать трудовую деятельность и даже необходимость смены места проживания (например, для пациентов из небольших населенных пунктов, в которых отсутствуют диализные

центры). Что же касается трансплантации почки, как радикального метода лечения пациентов с ХБП, то следует признать, что в силу целого ряда объективных причин (юридические аспекты донорства органов, настороженное отношение общества к трансплантации, уровень развития трансплантологии в целом и др.) в Казахстане она остается все еще малодоступной для подавляющего большинства нуждающихся в ней пациентов.

Анемия может развиваться задолго до терминальной стадии ХБП (стадия V, диализ) и затем усиливаться по мере прогрессирования заболевания, так как сморщивание почек ведет к уменьшению секреции гормона роста эритроцитов – эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона [6]. Снижение продукции эритропоэтина – наиболее важная причина анемии у больных ХБП с нарушением функции почек, другие факторы (укорочение жизни эритроцитов, тромбоцитарная дисфункция, обуславливающая кровоточивость, действие уремических токсинов на эритроциты, снижение уровня железа из-за неадекватного всасывания в кишечнике и гемодиализных кровопотерь, удаление при программном гемодиализе (ГД) фолиевой кислоты, индуцированный паратгормоном остеофиброз) имеют второстепенное значение [7]. При развитии почечной недостаточности нарушается свойственная здоровым людям обратная линейная зависимость между уровнем плазменного эритропоэтина и концентрацией гемоглобина. В результате синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии. Разви-