



Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
Саратовского государственного медицинского
университета им. В.И. Разумовского МЗ России
ГУЗ « Областная клиническая больница»



Саркоидоподобная реакция на инфликсимаб у пациентки с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение)



Профессор кафедры госпитальной терапии СГМУ д.м.н.
Никитина Н.М.,



профессор кафедры госпитальной терапии СГМУ
д.м.н. Кароли Н.А. ,



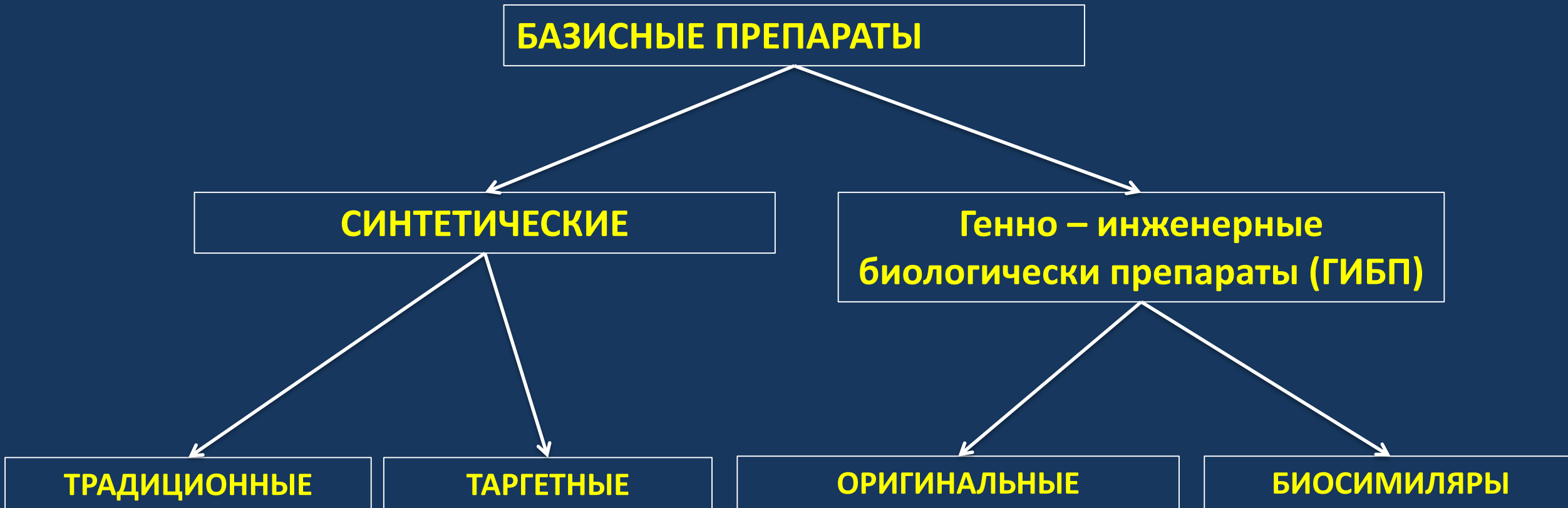
зав. ревматологическим отделением ГУЗ «ОКБ»
Мелехина И.Ф.

«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»,
Донецк, 12 февраля 2021

Ревматоидный артрит (РА)

- Ревматоидный артрит (РА) – это иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов

Терапия больных ревматоидным артритом



Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в ревматологии -

современные препараты, представляющие собой
крупные белковые структуры, полученные при помощи
генно-инженерной технологии

Механизмы действия ГИБП

- Вмешательство в функцию цитокинов
 - Прямое взаимодействие с цитокином
 - Посредством блока рецептора цитокина
- Подавление Т-клеточной активации
- Влияние на В-лимфоциты
 - Снижение количества В-лимфоцитов
 - Снижение активности В-лимфоцитов

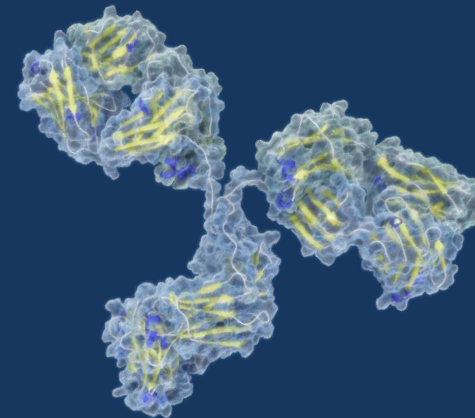
Группы ГИБП для лечения ревматоидного артрита

- Блокаторы ФНО α
- Антицитокиновые препараты
- Анти -CTLA4
- Анти -CD 20+

Блокаторы ФНО α

- Инфликсимаб:
- Этанерцепт
- Адалимумаб
- Цертолизумаба Пэгол
- Голимумаб

Инфликсимаб – эффективный
блокатор ФНО α
для лечения больных
с воспалительными
заболеваниями
суставов и позвоночника



Инфликсимаб: побочные эффекты

- Инфекции носовых пазух, мочевых путей, носоглотки
- Пневмония
- Эндокардит
- Сепсис
- ТУБЕРКУЛЕЗ
- ПАРАДОКСАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Парадоксальные реакции –

появление на фоне терапии новых клинических проявлений.

Причем, вновь возникшие симптомы у большинства других больных с таким же заболеванием обычно уменьшаются или исчезают под действием этого же ГИБП и в ряде случаев, даже включены в перечень показаний к применению указанного ГИБП

Парадоксальные реакции на иФНО α , в частности, инфликсимаб

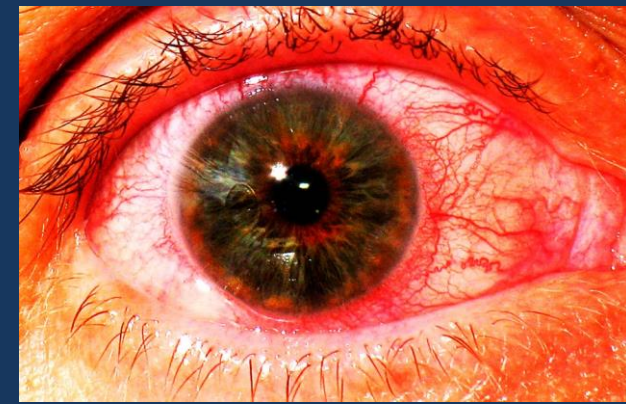
- Увеиты
- Псориаз
- Воспалительные заболевания кишечника
- Гангренозная пиодермия
- Лейкокластический васкулит
- Саркоидоподобные поражения легких и кожи

Harrison M.J. , Dixon W.G. , Watson K.D. et al . Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–15.[doi:10.1136/ard.2007.087288](https://doi.org/10.1136/ard.2007.087288)

Toussirot Éric , Houvenagel Éric , Goëb V , et al . Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012;79:457–63.[doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.001)

Massara A , Cavazzini L , La Corte R , et al . Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:313–9.[doi:10.1016/j.semarthrit.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.11.003)

Увеиты- одна из наиболее часто встречающихся парадоксальных реакций на ФНО α



Причины:

- Неполноценный апоптоз на фоне применения ряда лекарств с вероятной стимуляцией лимфоцитов, макрофагов, формированием лимфоцитарных инфильтратов в зоне парадоксальных реакций
- Генетическая предрасположенность к определенным реакциям у носителей полиморфизма
- определенных генов

Особенности увеитов на фоне блокаторов ФНО α

- У 80% больных на фоне ГИБП увеит не рецидивирует
- Блокаторы ФНО α имеют различную частоту развития увеитов, например, адалимум и голимумаб ассоциируются с наименьшей частотой их развития
- Парадоксальные реакции по типу увеитов хорошо купируются местными средствами, протекают остро и не требуют, в большинстве случаев, замены препарата
- Рецидивы хронических увеитов часто встречаются в первый год терапии, а парадоксальные реакции – через 2-6 лет от начала терапии

Представляем клиническое наблюдение парадоксальной реакции на инфликсимаб в виде развития саркоидоподобного синдрома



Пациентка С., 1960 г.р.

- Наблюдается в ревматологическом отделении областной клинической больницы г. Саратова с 2001 года
- **Диагноз: Ревматоидный артрит с системными проявлениями (полинейропатия), серопозитивный, поздняя стадия, эрозивный, Ro- III ст. ФК 3.**
- **Осл. Вторичный остеоартроз. Ro II ст., Системный остеопороз в ст. переломов**

Больная С., 1960 г.р.

Трудности лечения

- Непереносимость метотрексата, сульфасалазина, азатиоприна, циклофосфамида, циклоспорина



СОХРАНЕНИЕ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



Развитие побочных эффектов: с. Иценко – Кушинга,
остеопороз с переломами, вторичный остеоартроз

Больная С., 1960 г.р.

Трудности лечения

С июня 2013 года - терапия генно-инженерными биологическими препаратами первой линии – блокатором ФНО α - инфликсимабом в дозе 3 мг/кг массы тела (200 мг на одно внутривенно введение).



На фоне терапии проводилось регулярное обследование на латентный туберкулез.

В октябре 2015 года – диаскин тест отрицательный.

**НИЗКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

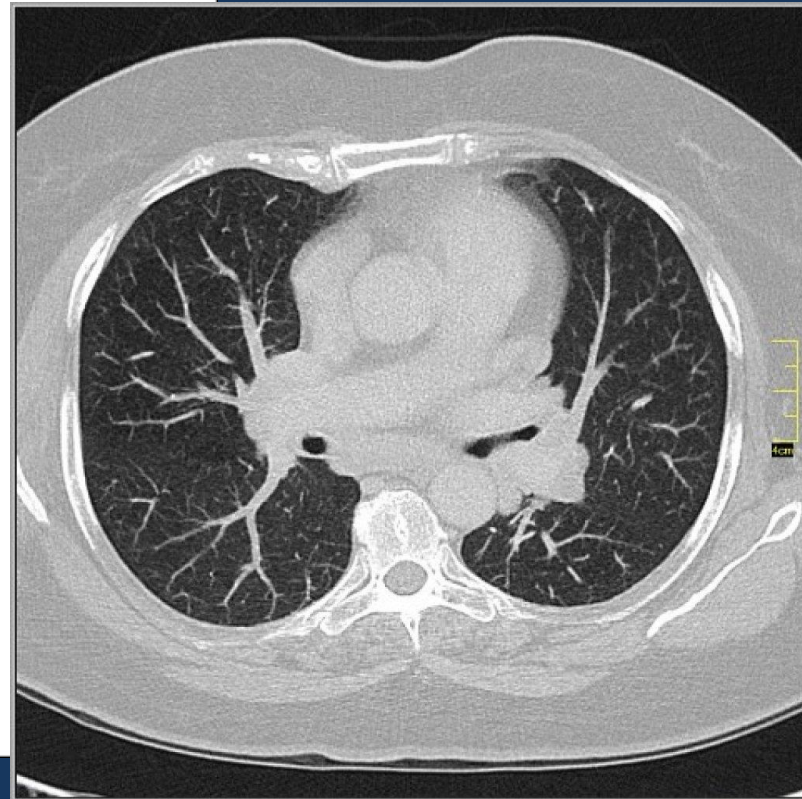
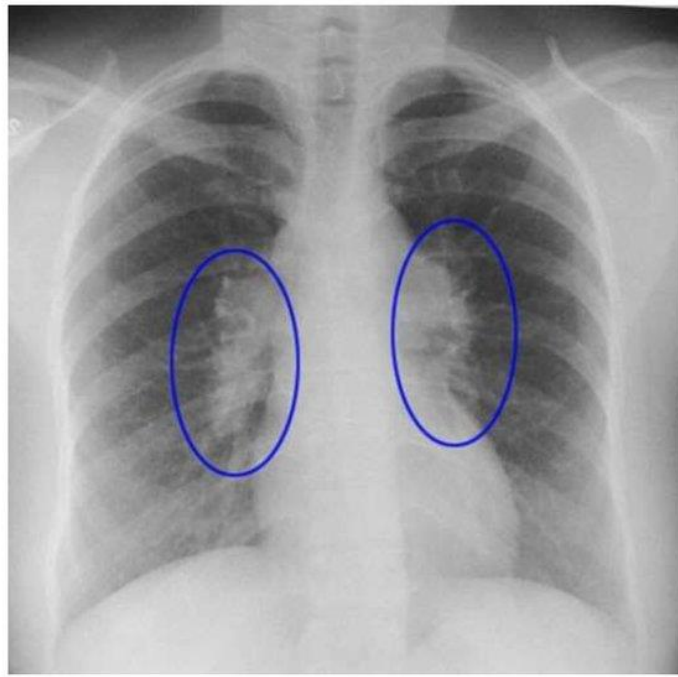
Больная С., декабрь 2015



Фото из архива Никитиной Н.М., с разрешения пациентки

Больная С., декабрь 2015

Расширение корней
легких за счет
увеличенных
лимфоузлов



- Осмотрена фтизиатром: данных за туберкулез не получено.
- Отягощенный аллергологический анамнез пациентки:
аллергическая реакция по типу анафилактического шока на новокаин, рецидивирующие крапивница и отек Квинке на лекарственные препараты, вазомоторный ринит на микальцик интраназально.

Вероятно наличие связи между введением инфликсимаба и развитием лимфаденопатии - развитие саркоидоподобной реакции на введение инфликсимаба

Рекомендовано приостановить введение инфликсимаба.



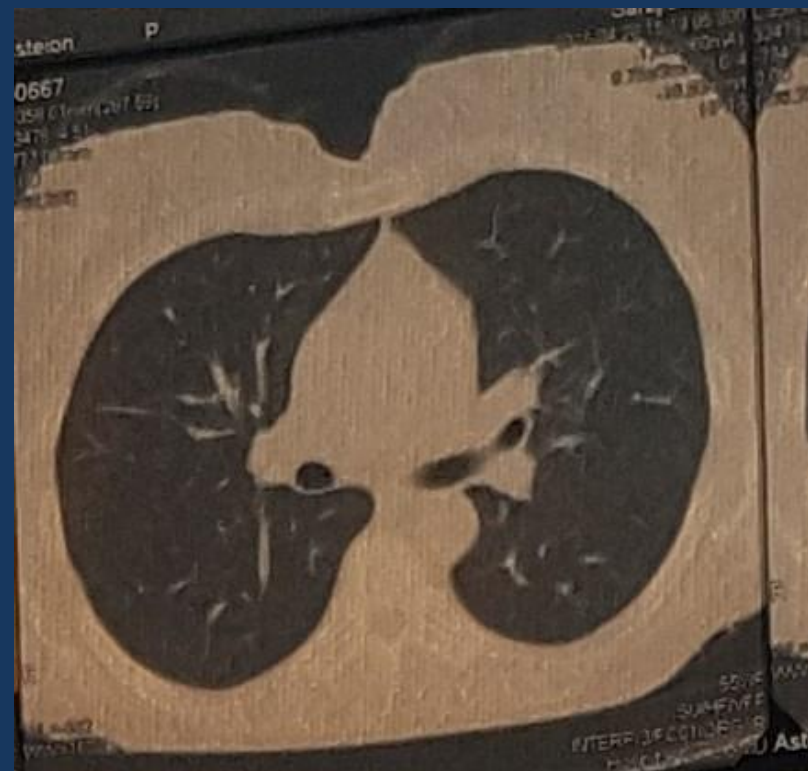
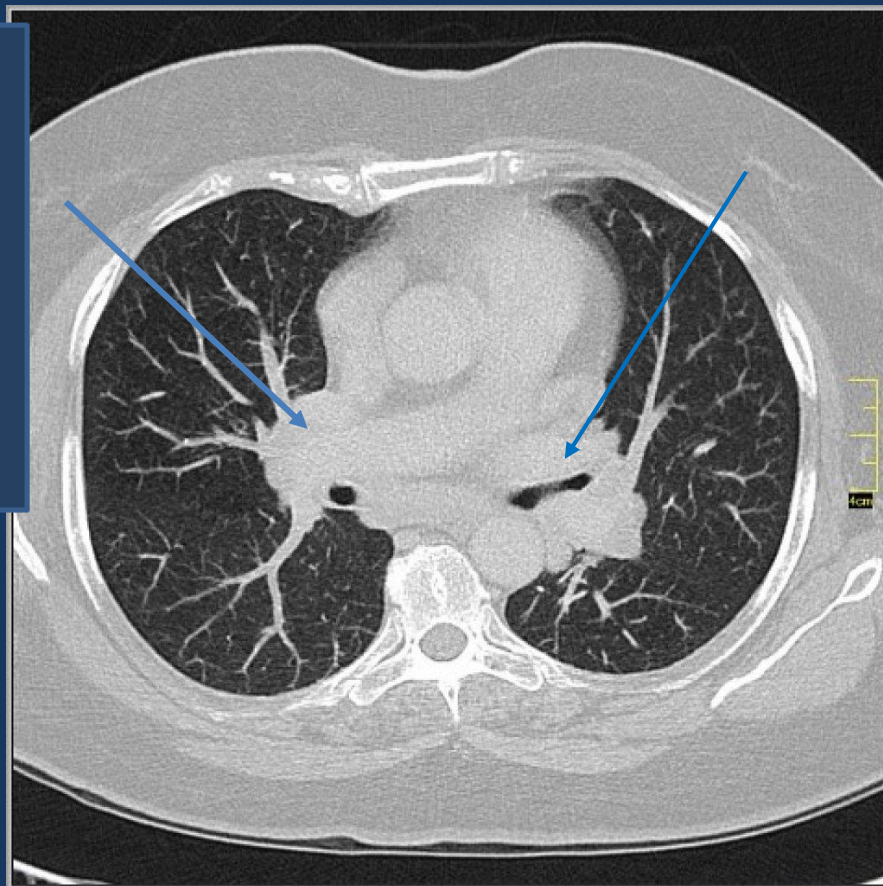
Биопсия
внутригрудных
лимфоузлов



Отказ больной

КТ пациентки С., на фоне терапии и после отмены инфликсимаба

Множественные очаги, сливающиеся в инфильтраты, расширение корней легких за счет увеличенных лимфоузлов

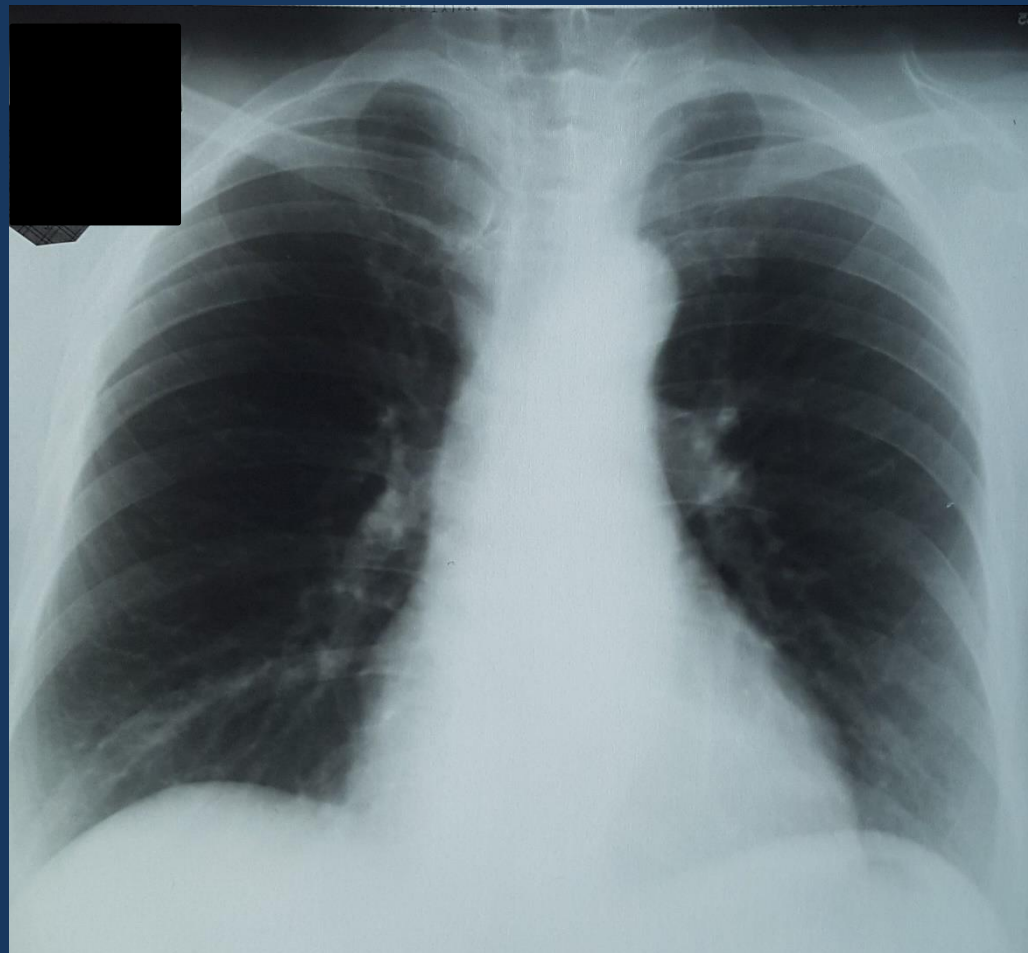


Рекомендации больной С.

- Отмена инфликсимаба
- Смена базисной терапии (прием блокаторов JAK – киназ внутрь)
- **1 раз в 6 мес. – рентгенография легких, 1 раз в год – КТ легких, диаскин тест 1 раз в 6 месяцев**

Рентгенография легких 5.02.2019

Легочные поля прозрачны, рисунок не изменен.
Корни не расширены, структурны.
Синусы свободны.
Срединная тень обычной формы и расположения.



Заключение

- Наличие поражения легких у больной с ревматоидным артритом потребовало проведения дифференциальной диагностики между туберкулезом, заболеванием крови, лекарственным поражением легких
- Реакция легочной ткани на лекарственный препарат может возникать вне зависимости от длительности приема препарата, эффективности терапии
- Необходимо помнить о наличии парадоксальной реакции на введение препаратов
- При подозрении на лекарственное поражение необходимо проследить картину в динамике на фоне отмены препарата
-



Благодарим за
внимание!