

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616. 72-002.77-08

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ РЕМИССИЯ У БОЛЬНОГО РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИНХРОННОЙ ПРОГРАММНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (СПИТ).

Е.А.Асеева, С.К.Соловьев, А.С.Чикликчи.

Институт ревматологии (дир.- академик РАМН В.А.Насонова) РАМН, Москва

Резюме.

Представлен клинический случай успешного применения СПИТ у больного с высокой активностью РА.

Ключевые слова: РА, синхронная программная интенсивная терапия.

Несмотря на существование многообразных подходов к лечению РА, заболевание по-прежнему остается неблагоприятным в отношении ранней инвалидизации и отдаленного прогноза [1]. Даже самые современные терапевтические программы, включая применение антицитокиновых антител и комбинированной цитотоксической терапии, эффективны не более чем у 50-70% пациентов. Эффект лечения, как правило, не стоек, а ремиссия достигается менее чем у 10% пациентов с серопозитивным РА [8]. Развитие “злокачественного” варианта течения заболевания с быстрым и множественным эрозивно-деструктивным поражением суставов, высокой клинико-лабораторной активностью и резистентностью к базисной терапии требует раннего применения агрессивного лечения. Также в особую, трудно разрешимую проблему выделяется кортикостероидная зависимость, непереносимость или неэффективность базисных препаратов (БП) и развитие васкулита. Эффект в таких случаях может быть достигнут только при применении интенсивных методов терапии: различных видов аферезов, пульс-терапии (ПТ) метотрексатом (МТ) и/или 6-метилпреднизолоном (МП). Применение изолированной пульс-терапии, также как и изолированного плазмафереза (ПФ) позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного (3-12 недель) эффекта даже у больных, резистентных к БП [2, 5, 13]. Однако в ряде случаев применение изолированного ПФ приводит к обострению забо-

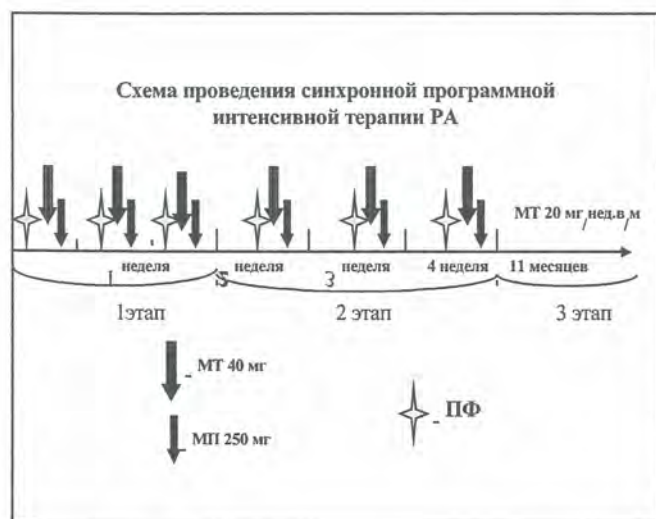
левания, что обычно связано с развитием синдрома рикошета [7, 13], возникающим в результате увеличения продукции аутоантител в ответ на удаление из циркуляции большого пула иммуноглобулинов, включая различные ревматоидные факторы и иммунные комплексы. Идея синхронного применения ПФ и цитотоксиками и кортикостероидами, нашедшая свое отражение в исследованиях J. Schroder и H.Euler [9], которые использовали комбинацию ПФ и циклофосфана у больных СКВ [11], позволила расширить арсенал средств для лечения рефрактерного РА. Недавние работы по успешному применению высоких доз (от 50-500 мг/нед) МТ позволили использовать его как препарат выбора для проведения пульс терапии [10, 11] в сочетании с ПФ.

Синхронная программная интенсивная терапия (СПИТ) ПФ и ПТ МП и/или МТ по специальной программе может оказаться высокоэффективным методом лечения при неблагоприятном течении РА [9, 10].

Ниже представлен клинический случай успешного применения СПИТ у больного РА с высокой активностью.

Синхронная программная интенсивная терапия проведена в три этапа (рис. 1). В течение первого этапа пациенту выполнили 3 сеанса ПФ с интервалом между процедурами в 2-3 дня с эксфузией 1200-1500 мл плазмы за сеанс и синхронным введением 40 мг МТ и 250 мг МП. На втором этапе терапии аналогичные процедуры ПФ с синхронным введением 250 мг

Рис. 1.



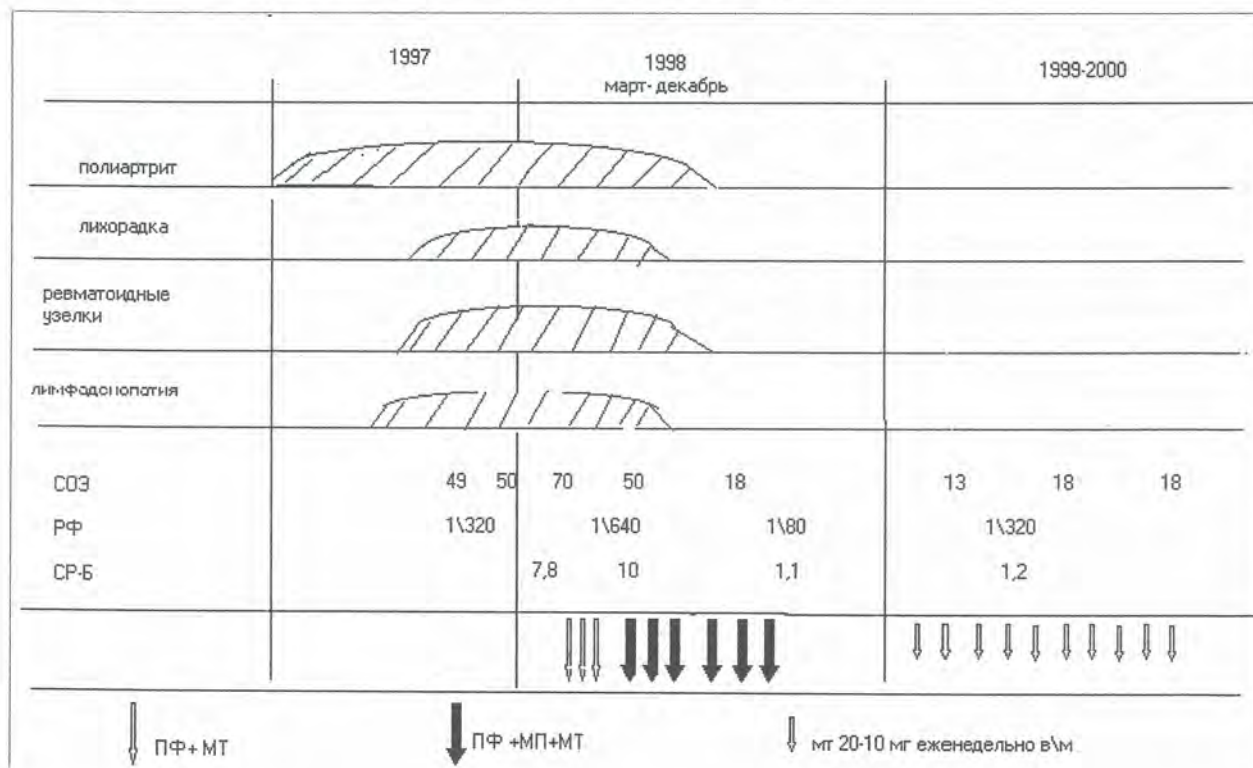
МП и 40 мг МТ проводили еженедельно три последующие недели. На третьем этапе больному назначен МТ в дозе 20 мг/нед внутримышечно в течение 11 месяцев. Наблюдение про-

Приводим клиническое наблюдение:

Больной Д., 36 лет, водитель, поступил в клинику ИР 1.12. 1998г. с жалобами на боли и ограничение движений в левом плечевом суставе, боли в коленных (больше правом) суставах, сгибательные контрактуры локтевых суставов, утреннюю скованность около 40 мин, увеличение лимфоузлов, ознобы, повышение температуры тела до субфебрильных цифр (рис. 2).

Из анамнеза известно, что болен с января 1997 года, когда после ОРВИ появились боли в области грудинно-ключичных, локтевых, плечевых сочленений, артриты голеностопных и коленных суставов, сгибательная контрактура правого локтевого сустава, утренняя скованность. В марте 1997 года при обследовании в 36 ГКБ отмечалось ускорение СОЭ до 31 мм/ч., РФ (+), при ЭХО-КГ: уплотнение передней створки митрального клапана, регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. Предполагался ревматизм, а/ф. Лечение преднизолоном

Рис. 2. Динамика клинических проявлений у больного Д. на фоне СПИТ



должалось 2 года, с тщательным клинико-лабораторным обследованием через неделю, месяц, 2, 4, 6 месяцев и через 1 и 2 года от начала терапии.

10 мг и индометацином 150 мг осложнилось развитием язвы привратника, которая зарубцевалась после отмены преднизолонa и назначения циметидина. Однако после отмены преднизоло-

лона - вновь обострение полиартрита, в связи с чем больной консультирован в ИР РАМН, где заподозрен РА.

В мае 1997 года - первая госпитализация в ИР РАМН. Установлен диагноз РА, РФ(+), ст. II. Выявлена высокая воспалительная активность (СОЭ 54 мм/ч), РФ 1/320. Проведена пульс-терапия метипредом по 1гр X 3 раза, начата терапия метотрексатом 10 мг в неделю внутримышечно - с выраженным положительным эффектом. Переведен на пероральный прием метотрексата 7,5 мг в неделю в сочетании с вольтареном. В июле 1997 развилась прободная язва желудка, потребовавшая оперативного лечения с отменой метотрексата и НПВП, и новым обострением заболевания (множественные артриты, субфебрильная температура.).

В сентябре 1997 года вторая госпитализация в ИР РАМН (СОЭ 49 мм/ч, РФ 1/320, криоглобулины +2). При рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп выявлен умеренный околосуставной остеопороз, кистовидные просветления костной ткани, сужение щелей отдельных суставов, эрозии суставных поверхностей V-го плюсне-фалангового сустава правой стопы и I-го проксимального меж-

лена терапия метотрексатом 10мг/неделю в сочетании с приемом ранитидина 150 мг/сутки и НПВП (релафен 1500-1000 мг); внутрисуставно вводился кеналог. Состояние стабилизировалось, изредка беспокоили боли в суставах. В феврале 1998г. после курса иглорефлексотерапии прекратил прием препаратов.

В марте 1998г. после гриппа - резкое ухудшение состояния: генерализация суставного синдрома, лихорадка до 38,8. В ан. крови: СОЭ 70 мм/ч, Нв 95г/л. В мае 1998 присоединились системные проявления: ревматоидные узелки, лихорадка, лимфаденопатия, генерализованная гипотрофия. В ан. крови : СОЭ 51 мм/ч, фибриноген-4,98г/л, серомукоид -1,5 ед., РФ 1/320, криоглобулины +1, СРБ-7,8 мг/%, выраженная лейкоцитурия. Лечение: НПВП, кеналог внутрисуставно - практически без эффекта; цитостатики не назначались (в связи с обострением хронического пиелонефрита). Летом 1998 года СОЭ 60-70мм/ч. В декабре 1998года госпитализирован вновь с выраженным обострением.

При поступлении: кожные покровы бледные, увеличены подчелюстные, шейные, паховые лимфоузлы до размера фасоли, правые подключичные и левые подмышечные до размера грецкого ореха, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Генерализованная гипотрофия мышц. Деформации вторых пальцев кистей по типу "шеи лебедя". Деформация коленных, г/стопных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, болезненность при пальпации и ограничение движений в левом плечевом суставе, сгибательные контрактуры локтевых суставов, вальгусная деформация первых плюсне-фаланговых суставов.

При обследовании: СОЭ 50 мм/ч., крио +4, СРБ 10мг/%, РФ 1/640. Установлен диагноз: РА, РФ(+), акт .3, ст.3, ФН 2 с системными проявлениями (лимфаденопатия, генерализованная гипотрофия, лихорадка и ревматоидные узелки).

На рентгенограмме кистей и дистальных отделов стоп: появление множественных эрозий суставных поверхностей плюсне-фаланговых, 1-х межфаланговых суставов стоп, суставов кистей, остеолит суставных поверхностей правого лучелоктевого

Рис. 3



фалангового сустава левой стопы, нечеткость контуров отдельных суставных поверхностей. При исследовании синовиальной жидкости обнаружено 33% рагоцитов, РФ 1/320. Возобнов-

сустава, подвывихи.

Начата интенсивная терапия ПФ + метотрексат (3 процедуры плазмафереза с интер-

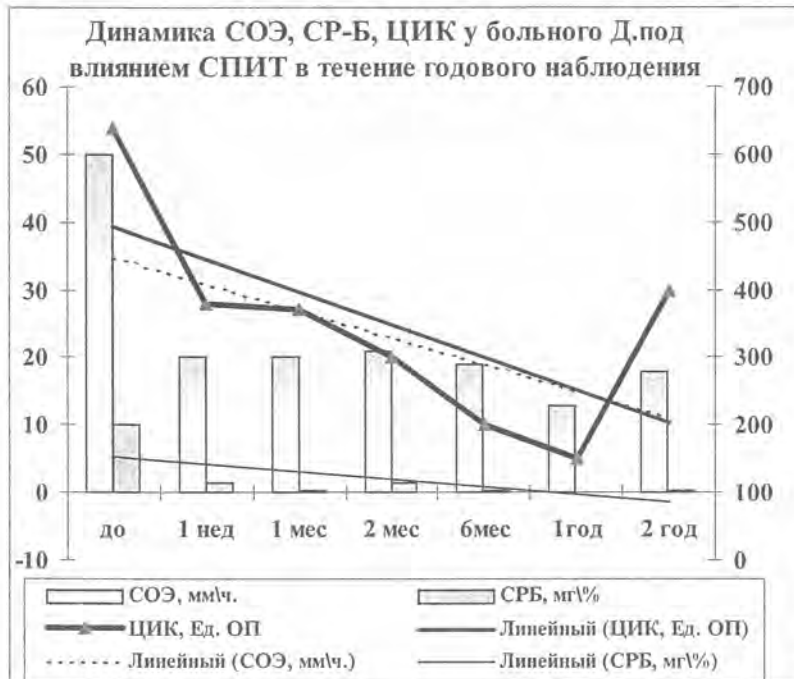
патия и высокая СОЭ-60 мм/ч, рецидивировал артрит правого коленного сустава. В связи с чем вновь госпитализирован в клинику ИР

РАМН в марте 1999г. При обследовании крови и кала на кишечную группу обнаружены высокие титры (3 степени) антигенов *Yersenia pseudotuberculosis*. Была проведена антибиотикотерапия, и больной взят в программу СПИТ. Через неделю от начала СПИТ полностью исчезла лимфаденопатия, артриты, СОЭ уменьшилась с 50 до 20 мм/ч. Через месяц эффект сохранялся. В последующие два года наблюдения артриты не рецидивировали, постепенно увеличивалась сила сжатия кисти (с 35 Кра до 100 Кра), улучшались функциональные тесты (рис. 3). Через год наблюдения СОЭ 13 мм/ч, серомукоид 0,21ед. (рис. 4). Уровень трансаминаз оставался практически в пределах нормы (рис. 5). Доза метотрексата снижена до 10 мг/нед, пироксикам 1-2 т/день. Несмотря на агрессивную терапию, за период с 1998 по 1999г. наблюдалось прогрессирование рентгенологических изменений в кистях и стопах- сужение суставных щелей и увеличение количества эрозий. На втором году терапии метотрексатом (с 1999г. по 2000г.) рентгенологической прогрессии не наблюдалось.

Обсуждение.

Таким образом, синхронная программная интенсивная терапия оказалась высокоэффективным методом лечения у больного РА с высокой степенью клинико-лабораторной активности и неэффективностью предшествующей терапии. В описанном случае имели место относительно небольшая длительность заболевания -1год, высокая клинико-лабораторная активность и наличие системных проявлений,

Рис. 4.



валом в 3 дня с введением 40, 20,20 мг метотрексата соответственно после каждой процедуры в/в капельно, а затем раз в месяц с введением 40 мг метотрексата в течение 3-х ме-

2 т/день. Несмотря на агрессивную терапию, за период с 1998 по 1999г. наблюдалось прогрессирование рентгенологических изменений в кистях и стопах- сужение суставных щелей и

увеличение количества эрозий. На втором году терапии метотрексатом (с 1999г. по 2000г.) рентгенологической прогрессии не наблюдалось.

Рис. 5



сяцев). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика суставного синдрома, но сохранялась умеренная лимфадено-

патия, а также быстрый и стойкий эффект СПИТ без развития каких-либо побочных реакций и осложнений. Положительные результаты в дан-

ном случае подтверждают концепцию лечения РА, выработанную в последние годы и заключающуюся в применении агрессивной терапии на ранних этапах развития болезни [3]. В описанном случае именно комбинация препаратов, в данном случае метотрексата и метипреда, а также синхронизация с плазмаферезом привели к ремиссии. Представляется, что плазмаферез способствовал подавлению системных проявлений РА, которые обычно обусловлены иммунокомплексным васкулитом [12, 13], в то время как пульс-терапия метотрексатом и метипредом подавили выработку антител, сни-

зили активность лимфоидных клеток, обеспечили мощный противовоспалительный эффект. Изолированное же применение ПФ и глюкокортикостероидов часто оказывается малоэффективным.

И хотя ряд авторов полагает, что достижение полной ремиссии при развернутой стадии болезни невозможно [6], получение индуцированной ремиссии вполне реально, что и подтверждают наши результаты применения СПИТ у больного Д., который укладывается в критерии клинической ремиссии РА по Wilke и Early (1993 г.).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Насонов Е.Л. Механизмы действия противоревматических препаратов. Тер. Архив, 1996, 5, 8-13.
2. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Лашина Н.Ю. Лечение ревматоидного артрита: роль глюкокортикостероидов. Клини. Мед., 1999, 4, 4-8.
3. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии. Тер. архив, 1996, 5, 5-8.
4. Насонова В.А. Ревматоидный артрит с системными проявлениями - диагноз и прогноз. Тер. архив, 1983, 7, 3-6.
5. Соловьев С.К., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. Перспективы пульс-терапии в лечении ревматоидного артрита. Клини. Мед., 1989, 7, 52-56.
6. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чиклики А.С., Лашина Н.Ю. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2000, 1, 55-61.
7. Сорока Н.Ф. О ремиссии при ревматоидном артрит. Клини. Ревматол., 1992, 1, 93.
8. Трусов И.И., Баженов А.Н., Столяров Д.Д., Однопозов И.И. Сочетанное применение гемосорбции и плазмафереза при комплексном лечении больных ревматоидным артритом. Тер. архив, 1999, 5, 22-25.
9. Лашина Н.Ю., Соловьев С.К., Насонова В.А. Метотрексат в лечении РА. Росс. ревматол., 1999, 1, 37-48.
10. Лашина Н.Ю., Асеева Е.А., Соловьев С.К. Эффективность пульс-терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом при ревматоидном артрит. Научно-практич. ревматол., 2000, 1, 55-61.
11. Jocum D.E., Glucocorticosteroids in rheumatoid arthritis. Lesson for the future. British J. Rheumatol., 1998, 37, 1145-1147.
12. Euler Hans H., Schroder Johann O., Harten P., Zeuner, R.A. Treatment free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse-cyclophosphamide. Arthr. Rheum., 1994, 37, 1784-1789.
13. Michaels R.M., Nashel D.I., Leonard A et al. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1982, 25, 339-341.
14. Shiroky J., Allegra C., Inghirani G et al. High dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1988, 15, 251-255.
15. Tani T., Hanasawa K., Endo Y., Theoretical background of effect mechanism by extracorporeal immunomodulation. Therap. Apheresis, 1997, 1(3), 219-23.
16. Tsuda H., Yokoyama M., Hashimoto H., Plasmapheresis for patients with rheumatoid arthritis. Nippon Rinsho, 1992, 50(3), 543-546.

Summary

A clinical case of successful SPIT application in a patient with high RA activity was presented.

Key words: RA, synchronous program intensive therapy.

Поступила 20.11.2000 г.

УДК: 616.5-004.1-053.3

СУБТИПЫ ЮВЕНИЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ.

М.Н.Старовойтова, Н.Г.Гусева, О.В.Десинова

Институт ревматологии (директор – академик РАМН В.А. Насонова) РАМН, Москва

Резюме.

Цель исследования: выделить клинические формы ювенильной системной склеродермии (ЮССД).

Материалы и методы: изучение и динамическое наблюдение 60 пациентов в возрасте от 14 до 54 лет (средний возраст $25,1 \pm 7,2$), с началом заболевания в детском и подростковом воз-