

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

УДК 616. 72-002. 77 - 08

СИНХРОННАЯ ПРОГРАММНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.

С.К.Соловьев, Е.А.Асеева, А.С.Чикликчи, Н.Ю.Лашина.

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

Резюме.

Цель работы: разработать оптимальную схему синхронной программной интенсивной терапии (СИТ) для лечения больных с рефрактерным РА, включающую плазмаферез (ПФ), мегадозы метотрексата (МТ) и метипред.

Материалы и методы.

В исследование были включены 10 больных РА с системными проявлениями и 3 степенью активности. У всей группы наблюдалась непереносимость или неэффективность предыдущей базисной терапии или кортикостероидная зависимость.

Синхронная программная интенсивная терапия осуществлялась в два этапа. В течение первого этапа пациентам проводили 3 сеанса плазмафереза с интервалом между процедурами в 2-3 дня и синхронным введением 40 мг метотрексата и 250 мг метипреда. Второй этап терапии заключался в проведении аналогичной процедуры плазмафереза один раз в неделю в течение трех последующих недель. После окончания второго этапа всем больным назначался метотрексат в дозе 20 мг в неделю внутримышечно в течение 5 месяцев. Для оценки эффективности больных обследовали: до начала терапии, через неделю, через месяц и трижды в течение последующих 5 месяцев. Оценивались: длительность и выраженность утренней скованности, сила сжатия кисти, суставной индекс Ричи, окружность проксимальных межфаланговых суставов, выраженность боли, индекс Ландсберга, функциональный индекс Ли и тест Кейтеля.

Результаты: через неделю и месяц терапии отмечено значительное уменьшение выраженности артралгий, утренней скованности, числа воспаленных суставов, возрастание показателей функциональной активности. Наблюдалась положительная динамика системных проявлений. Побочные реакции были минимальны и купировались без дополнительного лечения.

Заключение: синхронную программную интенсивную терапию можно считать эффективным методом лечения РА, позволяющим добиться быстрого клинического улучшения, особенно при тяжелых вариантах течения болезни с системными проявлениями, резистентностью к основным базисным средствам, кортикостероидной зависимостью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системные проявления, метипред, метотрексат, плазмаферез, пульс-терапия.

Ревматоидный артрит (РА) - системное воспалительное заболевание соединительной ткани, поражающее около 1% популяции [21], гетерогенен как по своему течению, так и по ответу на антиревматическую терапию. Проблема лечения этого заболевания остается очень сложной. Даже самые современные терапевтические программы, включая применение антицитоки-

новых антител и комбинированной терапию эффективны не более чем у 50-70% пациентов [21]. Эффект лечения как правило не стойкий, а ремиссия достигается менее чем у 10% пациентов с серопозитивным РА [21]. Вследствие этого одной из актуальных проблем ревматологии остается разработка новых способов лечения РА, особенно у больных с высокой клинико-лабораторной активностью, когда требуется быстрое подавление воспалительного процесса, при прогрессировании эрозивных изменений суставов и резистентности к проводимому лечению. В особую, трудно разрешимую проблему выделяется

кортикостероидная зависимость, непереносимость базисных препаратов (БП) и развитие васкулита [5, 7, 11, 12]. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется интенсивным методам лечения: большим дозам метотрексата [18, 27], внутривенному иммуноглобулину (ВИГ), различным видам аферезов и пульс-терапии. Одним из перспективных методов лечения больных с рефрактерным РА может быть комбинированное применение плазмафереза и ударных доз метотрексата [19, 27] и метипреда [11]. В этой связи, нам представилось целесообразным разработать оптимальную схему синхронной программной интенсивной терапии (СИТ) для лечения больных с рефрактерным РА, включающую плазмаферез (ПФ), мегадозы метотрексата и метипред.

Материалы и методы.

В исследование были включены 10 больных (5 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 37 до 60 лет) РА, строго соответствующие критериям АРА. 9-больных были серопозитивными, 1 серонегативный. Активность заболевания во всей группе соответствовала 3 степени. У 8 пациен-

Таблица 1

Препараты, применяемые больными до включения в программу.

Препарат	Число больных	Причина отмены
Плаквенил	6	5-без эффекта 1-аллергия
Сульфасалазин	3	2-без эффекта 1-аллергия
Метотрексат	5 per os	5 незнач. эффект
Азатиоприн	1	1-аллергия
Преднизолон	4	4 незнач. эффект
Пульс терапия	3	3 временное улучшение
Изолированный плазмаферез	5	5 временное улучшение

тов рентгенологическая стадия была II-III, у 2х-IV. У всех пациентов выявлялись системные проявления: ревматоидные узелки у 8, лимфаденопатия у 3, лихорадка у 3, сетчатое ливедо у 2, гепатоспленомегалия у 1. Длительность заболевания варьировала от 4 до 11 лет. У всей группы наблюдалась непереносимость или неэффективность предыдущей базисной терапии или кортикостероидная зависимость. Из таблицы 1 можно увидеть, что в анамнезе данная группа пациентов получала практически все известные

базисные препараты: 6 в начале заболевания принимали плаквенил, который у 5^х был отменен в связи с неэффективностью, а у одной пациентки из-за возникновения аллергической реакции; сульфасалазин получали 3, при чем 2 без эффекта, а у одной – аллергическая реакция; азатиоприн принимал 1 больной, который был отменен в связи с развитием аллергии. Метотрексат per os в качестве базисной терапии назначался 5 больным, причем у всех в еженедельной дозе 7,5-15 мг он был малоэффективен. У 8 пациентов хороший, но кратковременный эффект достигался при применении пульс-терапии метипредом [3] или при изолированных сеансах плазмафереза [5]. Преднизолон до включения в программу получали 4 пациентов в дозе 15-5 мг/сутки с малым эффектом. Во всех случаях применялись внутрисуставные инъекции дипроспана или кеналога ежемесячно или один раз в 2 месяца. На момент начала интенсивной терапии всем пациентам была отменена предшествующая базисная терапия, преднизолон и НПВП сохранялись в прежней дозе.

Синхронная программная интенсивная терапия осуществлялась в два этапа (схема 1). В течение первого этапа пациентам проводили 3 сеанса плазмафереза с интервалом между процедурами в 2-3 дня с эксфузией 1200-1500 мл плазмы и синхронным введением 40 мг метотрексата и 250 мг метипреда. Второй этап терапии заключался в проведении аналогичной процедуры плазмафереза с синхронным введением 250 мг метипреда и 40 мг метотрексата один раз в неделю в течение трех последующих недель. После окончания второго этапа агрессивной терапии всем больным назначался метотрексат в дозе 20 мг внутримышечно в течение 5 месяцев.

Для оценки клинико-лабораторных изменений, а также регистрации побочных реакций больным проводилось тщательное обследование: до начала терапии, через неделю, через месяц и трижды в течение последующих 5 месяцев. В каждой точке обследования клинические показатели оценивались по длительности(мин) и выраженности (0-3 балла) утренней скованности, силе сжатия кисти (кРа), суставному индексу Ричи, окружности проксимальных межфаланговых суставов, выраженности боли (0-3), индексу Ландсбери, индексу припухлости, функциональному индексу Ли и тесту

Кейтеля. Динамика системных проявлений рассматривалась по их исчезновению (лихорадка), уменьшению количества элементов (лимфаденопатия, ревматоидные узелки) или уменьшению интенсивности (сетчатое ливедо). Среди лабораторных тестов внимание уделялось показателям воспаления: СОЭ, СРБ, серомукоиду, фибриногену, а также формуле крови и печеночным ферментам (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазе, глутамил трансферазе). Иммунологическое исследование включало изучение динамики СРБ, РФ, ЦИК, иммуноглобулинов. Обработка данных проводилась при помощи компьютерной статистической программы SPSS.

Результаты:

При проведении интенсивной терапии во всех случаях отмечено быстрое улучшение самочувствия больных, выражавшееся в уменьшении артралгий, утренней скованности, экссудативного компонента в проксимальных межфаланговых суставах, индекса Ричи и в увеличении силы сжатия кисти. У 8 пациентов утренняя скованность полностью исчезла через неделю от начала терапии, у 2х пациентов длительность ее стала минимальна (15-20 минут). Через месяц у-

она возростала в 2 раза после недели и увеличивалась на один порядок через месяц, у3 больных сила сжатия возростала плавно в течение месяца.

Положительные результаты наблюдались и при исследовании динамики функционального индекса Ли. У всей группы пациентов статистически достоверное улучшение функциональной активности наблюдалось уже после первой недели терапии и нарастало к концу месяца.

Демонстративными были также показатели воспалительной активности: СОЭ, и СРБ (Табл. 2). У 5 больных после недели лечения полностью нормализовались показатели СОЭ, которые сохранялись на том же уровне и через месяц терапии. У 4 пациентов показатели СОЭ плавно снижались в течение месяца, у 2 пациентов отмечалось увеличение СОЭ, что было связано с развитием в тот момент катаральных явлений. Динамика СРБ у всей группы пациентов была положительной, наблюдалось снижение уровня СРБ от высоких цифр в начале исследования до нормальных через неделю и месяц.

Определенный интерес представляет динамика внесуставных проявлений, которая отра-

Схема проведения синхронной программной интенсивной
терапии РА



ренная скованность отсутствовала у 8 пациентов, у 2-х она возросла до 20 минут, что было связано с возникновением катаральных явлений. У всех пациентов отмечалось достоверное увеличение силы сжатия кисти через неделю и месяц лечения, причем наиболее значимые показатели были через неделю от начала терапии. У двух пациентов сила сжатия кисти после недели лечения возросла в 6 раз и сохранялась практически на этом уровне и через месяц, у 4 больных

жена в таблице 3. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у больных с лихорадкой и лимфаденопатией. Исчезновение этих системных проявлений отмечено во всех случаях, уже через неделю от начала лечения. Более резистентными к СИТ оказались ревматоидные узелки и сетчатое ливедо. Ревматоидные узлы исчезли через месяц у 6 больных, уменьшились в размерах у 2. больных. Ливедо сохранялось у 2 больных через неделю и месяц, одна-

ко интенсивность его значительно уменьшилась. Лимфаденопатия полностью прошла у 4 из 4 больных через месяц СИТ. Лихорадка не возобновлялась у одного пациента после первых двух сеансов, а у другого — после недели лечения.

Обусловленная этим процессом клиническая картина может быть весьма разнообразной: от сравнительно доброкачественных до тяжелых форм. Наличие системных проявлений, лихорадки и поражения внутренних органов определяет

Таблица 2.

Динамика основных клинико-иммунологических показателей у 10 больных с рефрактерным РА под влиянием СИТ

ПОКАЗАТЕЛИ	М±σ		Р	М±σ 1 месяц	Р
	До лечения	1 неделя			
СОЭ, мм/час	53,6±9,16	25,1±16,1	0,000	25,5±16,4	0,000
СРБ, мг/%	5,1±2,5	1,5±0,9	0,010	1,2±0,8	0,020
Утренняя скованность, мин	153,0±157,9	4,5±10,1	0,027	8,0±13,2	0,039
Функциональный тест Ли, (баллы)	12,0±6,3	4,1±4,5	0,000	2,5±3,2	0,010
сила сжатия кисти, (кПа)	28,0±18,1	47,7±18,3	0,002	55,9±18,7	0,000

Из 4 больных, получавших преднизолон до начала СИТ, к концу месяца от начала лечения у 2-х он был полностью отменен, у 2-х суточная доза преднизолона была уменьшена. Все больные продолжали получать НПВП, однако у 5 больных ежедневная доза была снижена.

Хотя терапия в течение месяца была весьма агрессивна не было зарегистрировано ни одного тяжелого побочного эффекта: так у 2 пациенток возникал озноб во время процедуры, который быстро купировался, у 5- после проце-

неблагоприятный прогноз больных, отличается более злокачественным течением [7, 19, 11] и требует особого внимания при подборе терапии.

Существуют также рефрактерные формы заболевания, которые не поддаются обычным базисным средствам из-за их малой эффективности или непереносимости, а также отдельной трудноразрешимой проблемой остается кортикостероидная зависимость. Поэтому применение плазмафереза весьма оправдано у такой категории больных. Это подтверждают и данные

Таблица 3

Динамика системных проявлений у больных РА под влиянием СИТ

Системные проявления	До лечения (количество больных)	через месяц (количество больных)
ревматоидные узелки	8	2
лимфаденопатия	3	0
лихорадка	3	0
сетчатое ливедо	2	2(уменьшилась интенсивность)

дуры отмечалось покраснение лица, которое сохранялось весь последующий после процедуры день, у 2 пациентов после процедур была горечь во рту и тошнота, которые к вечеру проходили. У всей группы пациентов не менялись форменные показатели крови, печеночные ферменты.

Обсуждение.

По современным представлениям, основой патогенеза РА является хроническое аутоиммунное воспаление с активацией макрофагов, лимфоидных клеток, гиперпродукцией аутоантител, формированием иммунных комплексов [7].

отечественной и зарубежной литературы [4, 6, 13, 14, 16, 29]. Хотя имеются попытки применения различных схем плазмафереза: от 2 до 6 сеансов с удалением как небольшого количества плазмы 600 -

800 мл [3, 26], так и значительной ее части до нескольких литров [13, 14] в большинстве случаев эффект наступает быстро, но длится недолго, приводя вновь к обострению [3, 14, 15, 23, 25].

Такая волна обострения заболевания обычно связана с развитием синдрома рикошета [15, 23, 25], возникающим в результате увеличения продукции аутоантител в ответ на эксфузию из циркуляции большого пула иммуноглобулинов [6, 28].

Проблема развития синдрома рикошета привела к необходимости сочетания ПФ с КС

или цитостатиков в различных вариациях. Так одни исследователи применяли дексазон 4 мг до процедуры [4], другие вводили внутривенно до 600 мг циклофосфана после каждой процедуры [6]. Lepore L et al [22] проводили 3-4 аппликации плазмафереза у детей 8 и 12 лет соответственно с диагнозом ЮРА с системными проявлениями с последующим назначением азатиоприна в течение 6 мес. Идея синхронного применения ПФ и пульс-терапии ЦТ и КС нашла свое отражение в исследованиях Johann O. Schroder and Hans H.Euler [17], которые использовали комбинацию ПФ и циклофосфана у больных СКВ. Единичные случаи успешного сочетания ПФ и ПТ описаны у больных "злокачественным" РА [7].

Наши данные свидетельствуют о развитии быстрого терапевтического эффекта СИТ у больных с рефрактерным РА. Так, плазмаферез способствовал подавлению системных проявлений РА, которые обычно обусловлены иммунокомплексным васкулитом, путем выведения из циркуляции ЦИК [28, 29], в то время как пульс-терапия метотрексатом и введение метипреда подавляли выработку антител, снижали активность лимфоидных клеток. В то же время изолированное применение кортикостероидов и цитостатиков в высоких дозах вызывает хороший, но также непродолжительный эффект [5, 9, 11]. Это мы наблюдали и в нашей группе пациентов, у которых в анамнезе проводилась пульс терапия и изолированный плазмаферез. Наша попытка привела к достижению быстрого и статистически достоверного положительного эффекта. Дальнейшее исследование покажет его длительность, хотя у двоих из 10 пациентов, находящихся под нашим наблюдением в течение года отмечается клинико-лабораторная ремиссия.

Таким образом, синхронную программную интенсивную терапию можно считать эффективным методом лечения РА, позволяющим добиться быстрого клинического улучшения, особенно при тяжелых вариантах течения болезни с системными проявлениями, резистентностью к основным базисным средствам, кортикостероидной зависимостью. Возможно эта схема позволит у ряда больных достичь ремиссии процесса. Поскольку она находится в процессе разработки, дальнейшее совершенствование ее техники будет способствовать существенному повышению эффективности методов интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Дубровина Н.А, Калинин Н.Н., Петрова В.И. Случай многолетнего эффективно-го применения плазмафереза у больной РА. Клиническая медицина, 1991, 6, 96-98.
2. Лашина Н.Ю, Соловьев С.К, Насонова В.А. Метотрексат в лечении ревматоидного артрита. Российская ревматология, 1999,1,37-48.
3. Михайлова Н.А, Коновалов Г.А, Мазнева Л.М., Каскадное применение плазмафереза в лечении ревматоидного артрита и плазмафильтрации. Терапевтический архив, 1987, 6, 67-70.
4. Михайлова Н.А, Мазнева Л.М, Коновалов Г.А, Сравнительная оценка эффективности плазмафереза и лимфоцитоплазмафереза в комплексном лечении ревматоидного артрита. Терапевтический архив, 1986, 8, 105-111.
5. Насонов Е.Л, Соловьев С.К., Лашина Н.Ю. Лечение ревматоидного артрита: роль глюкокортикоидов. Клиническая медицина, 1999, 4, 4-8.
6. Носков С.М., Козлов Г.С, Практические аспекты применения плазмафереза при ревматоидном артрите. Ревматология, 1990, 4, 59-61.
7. Олонин Ю.А, Балабанова Р.М, Соловьев С.К, Чикликчи А.С, Комбинированная интенсивная терапия ревматоидного артрита с системными проявлениями. Терапевтический архив, 1995, 3, 59-61.
8. Положенцев С. Д., Тулупов А.Н, Гуревич К.Л. Влияние лечебного плазмафереза на реологические свойства крови у больных РА. Клиническая медицина, 1991,6,77-80.
9. Сигидин Я.А, Лукина Г.В., Глюкокортикоиды в терапии ревматоидного артрита. Российская ревматология, 1999, 1, 8-16.
10. Соловьев С.К, Насонова В.А. Синхронная интенсивная терапия у больных СКВ с неблагоприятным жизненным прогнозом. Вестник Российской академии медицинских наук, 1998, 12, 32-36.
11. Соловьев С.К. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда. Методические рекомендации. Издательство "МИК", Москва, 1999.
12. Сюнякова Е.В., Борисова А.М., Мартынов А.И. Иммуномодулирующее действие экстракорпоральных методов лечения и отдаленный эффект их применения у больных РА. Терапевтический архив, 1992, 64(5), 51-53.
13. Талыбов Ф.Ю, Кубанцева И.В, Жереб-

- цов Л.А. Плазмаферез в комплексном лечении ревматоидного артрита, осложненного анемией и нарушением свертывания крови. Клиническая медицина, 1993, 5, 48-49.
14. Талыбов Ф.Ю., Дубровина Н.А, Калинин Н.Н. Сравнительная оценка различных программ плазмафереза в комплексном лечении больных РА. Клиническая медицина, 1992, 2, 51-54.
 15. Трусов И.И., Баженов А.Н, Столяров Д.Д., Однопозов И.И. Сочетанное применение гемосорбции и плазмафереза при комплексном лечении больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив, 1999, 5, 22-25.
 16. Achenbach, H., Hantzel H., Wurzelberger G. Effectiveness of plasma exchange therapy in patients with rheumatoid arthritis and systemic manifestations. Z. Gesamte Inn Med, 1986, 41(6), 174-6.
 17. 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. Arthritis Rheumatism, 1994, 37, 1784-94.
 18. Furst D.E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Br. J. Rheumatol., 1997, 36(11), 1196-1204.
 19. Gabriel S., Creagan E., O'Fallon W.M. Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenously methotrexate. J. Rheum., 1990, 17(4), 460-465.
 20. Jocum D.E. Glucocorticosteroids in Rheumatoid arthritis. Lesson for the future. British journal of Rheumatology, 1998, 37, 1145-1147.
 21. Lasarus H.M, Cohen S.B., Clegg D.O. Selective in vivo removal of rheumatoid factor by an extracorporeal treatment device in rheumatoid arthritis patients. Transfusion, 1991, 31(2), 122-3.
 22. Lepore L., Agosti E., Pitacco F. Therapy with plasmapheresis and lymphoplasmapheresis combined with immunosuppressive agents in of intractable juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr. Med. Chir., 1987, 9(3), 321-4.
 23. Liu J.D., Zhang C, Li W.S. Double filtration plasmapheresis for the treatment of rheumatoid arthritis: a study of 21 cases. Artificial organs, 1997, 21(2), 96-8.
 24. Nagasima M., Yoshino S., Tanaka H. Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study. Rheumatol Int, 1998, 18(3), 113-8.
 25. Ogawa H., Matsumoto Y. The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. Therapeutic Apheresis, 1997, 1(4), 330-5.
 26. Schneider M., Plasma and lymphapheresis in autoimmune disease. Z Rheumatology, 1996, 55(2), 90-104.
 27. Shiroky J.B, Neville, Scelton J.D. High dose intravenously methotrexate for refractory rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1992, 19(2), 247-251.
 28. Tani T., Hanasawa K, Endo Y., Theoretical background of effect mechanism by extracorporeal immunomodulation. Therapeutic Apheresis, 1997, 1(3), 2 19-23.
 29. Tsuda H., Yokoyama M., Hashimoto H. Plasmapheresis for patients with rheumatoid arthritis. Nippon Rinsho, 1992, 50(3), 543-6.
 30. Ushiyama O., Hiida M., Toyoshima H. A case of malignant rheumatoid arthritis with long-term improvement by regular use of cryofiltration plasmapheresis. Ryumachi, 1993, 33(2), 149.

Summary

Aim of study: to develop the optimal scheme of synchronic program of intensive therapy (SIT) for treatment of patients with refractory RA, including plasmapheresis (PP), megadoses of methotrexate (MT) and metypred.

Materials and methods: 10 RA pts with systemic manifestations and IIIrd stage of activity were included into the study. All group demonstrated intolerance of efficacy of previous basic therapy or corticosteroid dependency. Synchronic program intensive therapy was carried out in two stages. During the first stage the pts had three courses of plasmapheresis with interval between courses of 2-3 days and synchronic administration of 40 mg of metotrexate and 250 mg of metypred. The second stage included the same procedure of plasmapheresis once a week for three subsequent weeks. After the second stage all pts were prescribed methotrexate in dosage of 20 mg i.m. for 5 months. To assess the efficacy the examination was done: before the therapy, in a week, in a month and three times during the next 5 months. The following parameters were assessed: duration and intensity of morning stiffness, grip strength, Ritchie's articular index, circumference of proximal interphalangeal joints, pain assessment, Landsberry index, functional Lee index and Keitel test.

Results: In a week and a month of the therapy the significant decrease of arthralgies, morning stiffness, number of inflamed joints, growth of indices of functional activity. Side effects were minimal and were arrested without additional treatment.