

© Коллектив авторов, 2003

М.Ф. Дубко, О.В. Калашникова, И.М. Воронцов

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИКЛОФOSФАМИДОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия МЗ РФ

Анализировали эффективность пульс-терапии (ПТ) метилпреднизолоном и циклофосфамидом при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) у детей. Были обследованы 26 детей с различными вариантами ЮРА. Авторы обосновали целесообразность проведения 4 курсов ПТ. Ни интенсивность кортикостероидной ПТ, ни ее продолжительность не повышали частоту побочных эффектов при условии точного соблюдения альтернативной схемы введения препарата и адекватной сопроводительной терапии. Неожиданным для авторов явилось то обстоятельство, что данная схема лечения не могла остановить развитие деструктивных изменений в суставах.

Authors analyze the efficacy of pulse-therapy (PT) by methylprednisolone and cyclophosphamide in cases of pediatric rheumatoid arthritis (JRA). 26 patients with different JRA variants were included in this study. Expediency of 4 therapeutic courses was shown. Neither corticosteroid PT intensity nor duration of corticosteroid JRA therapy led to side effects increasing on condition that alternation protocol was accurate and adjuvant therapy was adequate. This therapeutic protocol could not arrest destructive changes in joints and this result of treatment was unexpected for authors.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов с неясной этиологией и сложным, преимущественно аутоиммунным, патогенезом, приводящее к постепенной деструкции суставов и сочетающееся у ряда больных с выраженными внесуставными проявлениями [1]. Системная или суставно-висцеральная форма ЮРА угрожает не только здоровью, но порой и жизни ребенка [2, 3]. Терапия ЮРА, а особенно его системных форм, по-прежнему очень сложна и является одной из ведущих проблем детской ревматологии. Неадекватная терапия на ранних стадиях ведет к быстрой инвалидизации. В серии публикаций [4] большинство детей-инвалидов (по шкале Штейнброекера III или IV класс) имели системный дебют ЮРА. Часто попытки контроля за заболеванием с помощью глюкокортикоидов (ГК) приводят к широкому спектру нежелательных эффектов, число и выраженность которых нарастают по мере увеличения продолжительности курса лечения [5] и создают «вторую» болезнь у пациента. Хотя четкого определения термина пульс-терапии (ПТ) до сих пор не существует, под ним обычно подразумевают быстрое (в течение 30—60 мин) внутривенное введение больших доз ГК (около 1000 мг в пересчете на метилпреднизолон — МП) 1 раз в день на протяжении 3 суток. Наиболее часто при проведении ПТ используют МП в виде раствора натрия гемисукцината [6]. У ревматических больных ПТ используют для лечения системной красной волчанки (СКВ)

[7—9], болезни Бехтерева [10], системных васкулитов [9], дерматомиозита [7, 11]. Накопленный большой опыт применения ПТ МП у взрослых остается пока малореализованным в педиатрической ревматологии. Используя данные Максимова А.А. и др. [5] о том, что ПТ МП и циклофосфамидом (ЦФ) является эффективным средством купирования активности системного ЮРА и превосходит по эффективности общепринятые методы лечения системного ЮРА у больных с небольшой длительностью заболевания, мы предприняли попытку дальнейшего уточнения эффективности и оптимальных параметров проведения ПТ при ЮРА.

Основными задачами являлись следующие: 1) определение переносимости и побочных эффектов ПТ при ЮРА в различные сроки ее проведения; 2) анализ непосредственной и отдаленной результативности ПТ по отношению к экссудативно-воспалительному и деструктивному компонентам поражения суставов у детей; 3) уточнение показаний, продолжительности и состава сопроводительной терапии при проведении ПТ у детей с ЮРА.

### Материалы и методы исследования

В исследование вошли 26 детей в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст 6,96 лет), соотношение мальчиков и девочек 1:3. Стаж заболевания составил от 1 мес до 9 лет (медиана 1,65 лет). Системный вариант дебюта ЮРА отмечался у 13 детей, полиартритический — у 6, олигоартритический у 3.

Пациентов, имеющих сопутствующую патологию, не связанную с основным заболеванием, в программу не включали. 8 детей до начала терапии МП получали ГК per os в различных дозировках. Никто из исследуемых до начала программы ПТ МП не получал.

Сеансы ПТ проводили по следующей методике. 3 последовательных дня внутривенные инфузии МП натрия гемисукцинат в дозе 30 мг/кг, но не более 1000 мг, в 200 мл физиологического раствора за 30—60 мин. В последний день добавляли ЦФ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в 200 мл физиологического раствора. Все 3 дня дети получали фраксипарин или гепарин в дозе 100 Ед/кг для предотвращения гиперкоагуляции. Антибактериальную поддержку не проводили. Во время 3-дневного введения МП дети ГК per os не получали. После терапии дети принимали преднизолон из расчета в среднем 1 мг/кг и метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед с быстрым переходом на схемы альтернации доз. Кратность «пульсовых» воздействий — 1 раз в 2—3 месяца, от 3 до 9 раз. Снижение дозы ГК проводили индивидуально, в зависимости от суставных показателей и степени активности. Из средств сопроводительной терапии применяли препараты кальция в сочетании с профилакти-

ческими дозами витамина D, гепатопротекторы (препараты расторопши, эссенциале форте, карсил), хондропротекторы.

В ходе программы исследовали показатели гемограммы (эритроциты, гемоглобин, цветовой показатель, лейкоциты и формула белой крови, СОЭ), СРБ, АЛТ, общий белок, альбумины, фракции глобулинов, фибриноген, протромбиновый индекс, ревматоидный фактор (РФ), разовая и суточная протеинурия. Показателем суставного прогрессирования являлась шкала Штейнброекера. Суставные показатели оценивали по повышению температуры над суставом (оценка в баллах: 0 — отсутствие повышения температуры, 1 — температура до 37,5°C, 2 — температура выше 37°C), шкале интенсивности боли (0, 1, 2, 3 баллов), суставному индексу, индексу припухлости, степени ограничения движений.

### Результаты

Полученные результаты представлены в табл. 1—4.

Больные получили в общей сложности 70 3-дневных воздействий, из них пациенты с олигоартикулярным вариантом дебюта ЮРА — 5 (в среднем 1,66), полиартикулярным — 25 (в среднем 4,16), системным — 44 (в среднем 3,46).

Из показателей гемограммы после 1-го сеанса ПТ МП отмечено статистически значимое снижение СОЭ (табл. 1). При повторных сеансах уровень СОЭ не поднимался выше 21 мм/ч и имел устойчи-

Таблица 1

#### Динамика клинико-лабораторных показателей после 1-го сеанса ПТ у наблюдаемых больных

Показатели	До 1-го сеанса	После 1-го сеанса
СОЭ, мм/ч	33,0±4,0	14,6±1,8*
Общий белок, г/л	75,2±1,8	71,0±1,7
α <sub>2</sub> -глобулины, %	17,3±0,9	14,7±0,5*
СРБ, г/л	2,47±0,38	1,65±0,21
Фибриноген, ммоль/л	4,87±0,42	2,85±0,29*
Кол-во обострений в год	2,79±0,29	0,15±0,15*
Шкала Штейнброекера, баллы	1,84±0,18	1,72±0,14
Температура тела над суставом, баллы	7,56±1,36	0,90±0,43*
Индекс припухлости, баллы	15,3±2,3	5,8±1,5*
Шкала боли, баллы	13,5±3,0	2,9±1,2*
Суставной индекс, баллы	10,9±2,6	1,9±0,9*
Ограничение движения, баллы	16,4±2,9	6,9±1,9*
Наличие сыпи, баллы	0,214±0,01	0,074±0,01*

Здесь и в табл. 2—4: \* достоверность различия показателей.

Таблица 2

#### Динамика клинико-лабораторных показателей после 2-го сеанса ПТ у наблюдаемых больных

Показатели	До 2-го сеанса	После 2-го сеанса
СОЭ, мм/ч	21,1±4,7	13,2±3,3
Общий белок, г/л	71,1±2,3	68,4±2,6
α <sub>2</sub> -глобулины, %	16,8±1,3	17,2±2,2
СРБ, г/л	2,47±0,38	1,00±0,21
Кол-во обострений в год	0,65±0,27	0,26±0,21
Шкала Штейнброекера, баллы	2,07±0,23	1,93±0,20
Температура тела над суставом, баллы	2,73±1,17	0,71±0,71
Индекс припухлости, баллы	8,8±2,9	4,6±1,7
Шкала боли, баллы	5,1±2,0	1,74±1,6
Суставной индекс, баллы	3,1±1,3	0,3±0,3*
Ограничение движения, баллы	9,14±3,0	4,4±2,2
Наличие сыпи, баллы	0,10±0,01	0,05±0,01

Таблица 3

**Динамика клинико-лабораторных показателей после 3-го сеанса ПТ у наблюдаемых больных**

Показатели	До 3-го сеанса	После 3-го сеанса
СОЭ, мм/ч	18,0±4,0	12,3±2,8
Общий белок, г/л	69,6±2,7	61,0±0,0*
α <sub>2</sub> -глобулины, %	28,3±11,4	15,6±0,00
СРБ, г/л	0,40±0,34	0,50±0,00*
Кол-во обострений в год	0,50±0,29	0,31±0,25
Шкала Штейнброекера, баллы	2,00±0,26	2,00±0,23
Температура тела над суставом, баллы	1,54±0,95	0,00±0,00
Индекс припухлости, баллы	5,9±1,6	3,0±1,4
Шкала боли, баллы	3,1±2,0	1,84±1,8
Суставной индекс, баллы	0,7±0,4	0,0±0,0
Ограничение движения, баллы	4,2±2,2	4,7±2,7
Наличие сыпи, баллы	0,06±0,01	0,125±0,01

Таблица 4

**Динамика клинико-лабораторных показателей после 4-го сеанса ПТ у наблюдаемых больных**

Показатели	До 4-го сеанса	После 4-го сеанса
СОЭ, мм/ч	16,7±4,2	14,6±6,2
Общий белок, г/л	67,3±2,4	68,8±2,1
α <sub>2</sub> -глобулины, %	18,5±2,4	15,2±0,4
СРБ, г/л	2,00±0,47	0,67±0,33
Кол-во обострений в год	1,09±0,46	0,73±0,49
Шкала Штейнброекера, баллы	2,22±2,28	2,33±0,33
Температура тела над суставом, баллы	3,56±1,52	0,22±0,22*
Индекс припухлости, баллы	6,4±1,5	2,67±1,3*
Шкала боли, баллы	3,8±1,9	0,00±0,00*
Суставной индекс, баллы	3,6±1,8	0,0±0,0*
Ограничение движения, баллы	8,4±2,9	5,9±2,9
Наличие сыпи, баллы	0	0

вую тенденцию к снижению до 4-го сеанса ПТ МП включительно.

Обращает на себя внимание эффект ПТ МП на суставные показатели. Все они после 1-го сеанса ПТ МП имеют статистически значимое снижение. При последующих воздействиях (табл. 2 и 3) максимальный эффект виден по изменению суставного индекса, при 4-м сеансе (табл. 4) на первый план выступают температура над суставом и шкала боли.

Из системных показателей (наличие сыпи, гепато-, спленомегалия) наиболее чувствительным оказалась динамика сыпи. Вместе с тем, по нашим данным, показатель суставной деструкции по шкале Штейнброекера не только не снижается, но в динамике имеет тенденцию к повышению. По-видимому, нельзя не считать, что динамика деструктивного процесса по шкале Штейнброекера в значительной степени характеризует наиболее существенный компонент агрессии заболевания.

В ходе наблюдения за нашими пациентами не было выявлено серьезных нежелательных эффектов ПТ. С максимальной частотой отмечались гиперемия щек, неприятный вкус во рту, незначительные и кратковременные колебания АД, которые не требовали какого либо вмешательства. Не отмечено также учащения интеркуррентных заболеваний.

### Обсуждение

Таким образом, курс ПТ МП определенно влияет на клинические проявления ЮРА при различных вариантах дебюта. В целом характер клинико-лабораторного эффекта ПТ МП при ЮРА сходен с таковым у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [12]. Следует отметить максимальный эффект 1-го сеанса ПТ МП, когда бурно отреагировали как суставные показатели, так и показатели системности и лабораторные признаки активности (с разной степенью достоверности СОЭ, α<sub>2</sub>-глобулины, γ-глобулины, СРБ, фибриноген). Анализ полученных результатов показывает, что численные значения исследованных показателей после 4-го сеанса ПТ МП изменяются незначительно, а сами различия в подавляющем большинстве оказываются недостоверными. Поэтому напрашивается вывод о нецелесообразности последующих сеансов ПТ с целью усугубления противовоспалительного эффекта.

Обращает на себя внимание существенное снижение количества обострений ЮРА после ПТ. По нашим данным, частота обострений после ПТ МП, проведенных в количестве 4 сеансов, не превышала 1—2 в год, все обострения легко контролировались небольшим увеличением дозы ГК. Вместе с тем для достоверного суждения об этом наши собственные наблюдения пока недостаточны. Также нерешен-

ными остаются проблемы динамики деструктивного компонента артритов.

В отличие от данных Максимова А.А. и др. [5], нашим пациентам после проведения 1-го сеанса ПТ МП всегда назначали ГК в дозе 1 мг/кг, однако в последующем мог быть ускорен темп снижения дозы гормонов. При длительном наблюдении (более 2 лет) за пациентами ни один из них не имел синдрома экзогенного гиперкортицизма и относительно редко наблюдались высокие степени зависимости от приема ГК.

### Заключение

Таким образом, ПТ МП быстро улучшает самочувствие больных ЮРА, эффективно влияет на снижение большинства клинико-лабораторных показателей активности воспалительного процесса у детей с различными вариантами дебюта ЮРА. Оптимальным числом воздействий, купирующих активность воспалительного процесса, можно счи-

тать 4, так как численные значения исследованных показателей после 4-го сеанса изменяются незначительно и резко уменьшается количество достоверно изменяющихся признаков. Вместе с тем нельзя исключить, что использование большего числа «пульсов» служит фактором консолидации терапии и будет играть роль в определении длительности или стабильности достигаемого эффекта.

Интенсивность пульсового применения ГК, как и общая длительность гормональной терапии ЮРА, не приводят к нарастанию побочных эффектов лечения при соблюдении схем альтернации, доз и адекватных методов сопроводительного лечения, прежде всего ориентированного на предупреждение тяжелых форм гормонального остеопороза.

Относительно неожиданным и, по существу, отрицательным результатом использованной методики лечения является отсутствие купирования деструктивного компонента поражения суставов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Детская ревматология / Под ред. А.А. Баранова, Баженовой Л.К. — М., 2002.
2. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е. // Детская ревматология. — 1996. — № 1. — С. 9—13.
3. Ansell B.M. // Clin. Exp. Rheum. — 1991. — Vol. 9, № 6. — P. 19—20.
4. Smith M.D., Bertouch J.V., Smith A.M. // J. Rheumatol. — 1988. — № 15. — P. 229—232.
5. Максимов А.А., Шайков А.В., Сперанский А.И. и др. // Тер. архив. — 1992. — № 5. — С. 47—51.
6. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Панин Д.И. // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — № 3. — С. 46—49.
7. Дормидонтов Е.И., Коршунов Н.И., Баранова Э.Я. и др. // Тер. архив. — 1985. — № 8. — С. 12—16.
8. Соловьёв С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. и др. // Там же. — С. 7—10.
9. Шилкина Н.П., Алексеев В.И. // Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 115—119.
10. Бурдейный А.П., Соловьёв С.К., Тимофеева Е.Б. // Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 84—86.
11. Насонова В.А. // Тер. архив. — 1985. — № 8. — С. 3—6.
12. Wallace C.A., Levinson J.E. // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1991. — № 17. — P. 891—905.