

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*Кировская государственная медицинская академия*

### Введение

Современное лечение больных ревматоидным артритом основано на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов и базисных противоревматоидных средств [2, 8]. Вместе с тем, в литературе представлены данные [5, 1, 4, 3] об эффективности иммуномодулирующих препаратов (левамизол, тималин, тактивин, имунофан) при ревматоидном артрите у взрослых лиц и детей.

В настоящей работе представлены результаты, полученные при сравнительной оценке клинических и иммунологических показателей у группы больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), получавших общепринятое лечение, с указанными показателями у группы больных ЮРА, получавших комплексную терапию в сочетании с иммуномодулятором нового поколения - полиоксидонием, который обладает иммунокорригирующим, противовоспалительным, детоксикационным, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действиями, регулирует продукцию цитокинов [6, 7].

### Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 44 ребёнка в возрасте 5-14 лет, страдающих преимущественно суставной формой ювенильного ревматоидного артрита с медленно прогрессирующим характером течения заболевания. При поступлении в стационар у 13,6% больных были выявлены клинико-лабораторные признаки низкой, а у 86,4% больных - умеренной степени активности воспалительного процесса.

У наблюдаемых больных ЮРА проводили общеклинические исследования. Вместе с тем, у них в первые 1-2 дня пребывания в стационаре и за 1-2 дня перед выпиской исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов CD4- и CD8-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами), уровни иммуноглобулинов (ИГ) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке (метод преципитации с раствором полиэтилглицоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста (с применением частиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа). Контрольную группу составили 532 практически здоровых ребёнка, проживающих в г.Кирове и Кировской области.

В зависимости от характера проводимой терапии наблюдаемые больные ЮРА были разделены на две группы. Первая группа больных (24 пациента) во время пребывания в стационаре получала общепринятое лечение (НПВП, преднизолон, курантил, трентал, витамин В<sub>6</sub>, С, Е, никотинамид, рибоксин, АТФ, электрофорез с новокаином и лидазой на поражённые суставы, лазеротерапия, ЛФК и массаж). Больным второй группы (20 пациентов), наряду с указанными лечебными мероприятиями, проводился курс лечения полиоксидонием, который вводился внутримышечно, в дозе 0,1 мг/кг в 1-1,5 мл воды для инъекций, один раз в день, через два дня на третий, всего 7 инъекций (продолжительность курса лечения - 19 дней). Лечение полиоксидонием начинали со второго дня пребывания больных в стационаре, никаких осложнений и побочных реакций у них не возникало.

**Характер изменения показателей иммунитета у группы больных ЮРА, получавших общепринятое лечение, и у группы больных ЮРА, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием**

| Показатели                               | У больных ЮРА при поступлении в стационар, n=44 | У больных ЮРА перед выпиской из стационара, n=44: |   |
|--|---|---|---|
|  |   | У получавших общепринятое лечение, n=24           | У получавших терапию в сочетании с полиоксидонием, n=20 |
| Показатели клеточного звена иммунитета   |   |   |   |
| Т-л, %                                   | 1   | 1   | t   |
| Т-л, 10 <sup>9</sup> /л                  | -   | -   | t   |
| CD4-л, %                                 | -   | -   | -   |
| CD4-л, 10 <sup>9</sup> /л                | -   | -   | -   |
| CD8-л, %                                 | 4   | 4   | -   |
| CD8-л, 10 <sup>7</sup> /л                | 4   | -   | t   |
| Индекс CD4/CD8                           | T   | t   | -   |
| Показатели гуморального звена иммунитета |   |   |   |
| В-л, %                                   | -   | -   | -   |
| В-л, 10 <sup>9</sup> /л                  | -   | -   | -   |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| ИГ G, г/л                                 | T | t | - |
| ИГА, г/л                                  | t | t | - |
| ИГМ, г/л                                  | t | t | - |
| ЦИК, ед.опт.пл                            | t | t | - |
| Показатели неспецифической резистентности |   |   |   |
| ФАН, %                                    | 1 | 1 | 1 |
| ФИ  | 1 | 1 | - |
| НСТ-тест, %                               | 1 | 1 | - |
| ИФН-а, пкг/мл                             | 1 | 4 | 4 |
| Провоспалительные цитокины                |   |   |   |
| ИЛ-1Р, пкг/мл                             | t | t | - |
| ФНО-а, пкг/мл                             | t | t | - |

*Примечание:* «t» - повышение значений показателя, «4» - снижение значений показателя, «-» - отсутствие достоверных изменений показателя.

Таблица

### Результаты

У наблюдаемых больных ЮРА при поступлении в стационар отмечалось глубокое расстройство иммунологической реактивности (таблица). У них регистрировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ ), от носительного и абсолютного количества CD8- клеток ( $P < 0,001$ ,  $< 0,02$ ) в крови, увеличение индекса CD4/CD8 ( $P < 0,01$ ), повышение уровней сывороточных ИГ G ( $P < 0,001$ ), А ( $P < 0,001$ ), М ( $P < 0,01$ ) и концентрации ЦИК ( $P < 0,02$ ) в сыворотке, снижение ФАН ( $P < 0,001$ ), ФИ ( $P < 0,001$ ) и значений НСТ-теста ( $P < 0,001$ ), уровня ИФН-а ( $P < 0,001$ ), резко выраженное повышение уровней ИЛ-1р ( $P < 0,001$ ) и ФНО-а ( $P < 0,001$ ) в сыворотке крови.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что у больных ЮРА при поступлении в стационар регистрировались признаки недостаточности клеточного звена иммунитета, повышение уровней иммуноглобулинов основных классов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке, признаки снижения неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности, повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1р и ФНО-а) в сыворотке крови.

На фоне лечения, проводимого в стационаре, у всех больных ЮРА отмечалась положительная динамика общеклинических показателей. При этом у второй группы пациентов, подвергавшихся комплексной терапии в сочетании с полиоксидонием, констатировалось более быстрое, нежели у получавших общепринятое лечение, улучшение общего состояния, уменьшение и исчезновение артралгий, острых воспалительных изменений суставов, утренней скованности и мышечной гипотонии, других клинических проявлений болезни, отмечалась выраженная тенденция к нормализации лабораторных показателей.

Перед выпиской из стационара у наблюдаемых групп больных ювенильным ревматоидным артритом обнаруживались неоднозначные изменения показателей иммунитета. Так, у первой группы больных ЮРА, получавших общепринятое лечение (таблица), регистрировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ ) и CD8-клеток ( $P < 0,001$ ) в крови, увеличение индекса CD4/CD8 ( $P < 0,05$ ), повышение уровней сывороточных ИГ G ( $P < 0,001$ ), А ( $P < 0,01$ ), М ( $P < 0,02$ ) и ЦИК ( $P < 0,05$ ) в сыворотке, снижение ФАН ( $P < 0,001$ ), ФИ ( $P < 0,01$ ) и значений НСТ-теста ( $P < 0,02$ ), уровня ИФН-а ( $P < 0,001$ ), повышение уровней ИЛ-1р ( $P < 0,01$ ) и ФНО-а ( $P < 0,01$ ) в сыворотке крови. У второй группы больных ЮРА, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием (таблица), перед выпиской из стационара констатировалось увеличение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ ,  $< 0,001$ ), абсолютного количества CD8-клеток ( $P < 0,05$ ) в крови, снижение ФАН ( $P < 0,05$ ) и уровня ИФН-а ( $P < 0,01$ ) в сыворотке, тогда как другие показатели иммунитета у них не отличались существенно от таковых у практически здоровых детей контрольной группы.

Первая группа больных ЮРА, получавших общепринятое лечение, находилась в стационаре в среднем  $49,9 \pm 3,6$  суток, а вторая группа больных ЮРА, получавшая комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием - в среднем  $42,7 \pm 2,8$  суток. Таким образом, пациенты второй группы выписывались из стационара на не менее раннее, чем пациенты первой группы.

Перед выпиской пациентам, получавшим в стационаре общепринятое лечение, рекомендовали в периоде диспансерно-поликлинического наблюдения продолжить приём противовоспалительных препаратов и провести курсы общеукрепляющего лечения (поливитаминные препараты, экстракты элеутерококка, родиолы розовой и др.). Пациентам, получавшим в стационаре комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием, рекомендовали через 2-3 месяца после выписки провести повторный курс лечения этим препаратом.

Катамнестическое наблюдение за больными ювенильным ревматоидным артритом осуществлялось нами в течение одного года. Результаты этого наблюдения показали, что у группы больных, получавших в стационаре общепринятое лечение, спустя 3-6 месяцев после выписки вновь появлялись признаки воспалительных изменений суставов, возникновение которых было обусловлено перенесенной респираторной инфекцией или ангиной. У пациентов, получавших комплексную терапию в сочетании с полиоксидонием, в периоде наблюдения за ними клинических признаков обострения заболевания не отмечалось.

Выводы

1. У больных преимущественно суставной формой ювенильного ревматоидного артрита, получавших общепринятую терапию, перед выпиской из стационара сохранялись выраженные изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности и высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке. Спустя непродолжительное время после выписки из стационара у них вновь появлялись признаки воспалительных изменений суставов.

2. Использование полиоксидония в комплексном лечении больных ювенильным ревматоидным артритом обеспечивало более быструю положительную динамику клинических показателей и нормализацию большинства параметров иммунологической реактивности перед выпиской из стационара, увеличивало продолжительность клинической ремиссии заболевания.

3. Высокий терапевтический и иммуномодулирующий эффекты полиоксидония, отсутствие осложнений и побочных реакций при его применении позволяют рекомендовать широкое использование препарата в процессе комплексного лечения больных ювенильным ревматоидным артритом.

#### Литература

1. Балабанова Р.М., Баракат Б. Иммуномодулирующая терапия ревматоидного артрита // Ревматология, - 1991, - № 3, - С.38-43.
2. Бунчук Н.В. *Фармакотерапия*. В кн.: Ревматические болезни (под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчук).- М., 1997, - С.94-116.
3. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Исунова С.А. Ревматоидный артрит в детском возрасте. - Киров, 2002, - 124 с.
4. Мелехова Н.И. Ювенильный ревматоидный артрит, - М., 1991, - 207 с.
5. Мелехин В.Д., Синяченко В.В., Лещенко Г.Я., Морозов В. Г., Хавинсон В. И. Иммуномодуляторы в терапии ревматоидного артрита. Сравнительная клиническая эффективность левамизола (декариса) и тигалина// Ревматология. - 1985, - № 4. - С.25-28.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Пинегин Б. В. Полиоксидоний - препарат нового поколения иммуномодуляторов с известным механизмом действия// Иммунология. - 2000. - № 5. - С.24-28.
7. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение. - М., 2000. - 84 с.
8. Шшиков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни (под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчук).- М., 1997, - С.205-304.