

Иммуноглобулин для внутривенного введения – необходимый компонент лечения тяжелого системного ювенильного ревматоидного артрита

Е.С.Жолобова, Е.И.Алексеева, И.Е.Шахбазян

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Представлены результаты многолетних исследований роли инфекции в развитии и поддержании активности тяжелых системных проявлений ювенильного ревматоидного артрита. Показано, что более половины больных, включенных в исследование, имеют хроническую бактериальную, а 98% – смешанную вирусную инфекцию. Более чем у 1/3 пациентов выявляется смешанная бактериально-вирусная инфекция. Учитывая высокую степень инфицированности, больным проводилось лечение препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения. Показано, что иммуноглобулин способствует развитию клинико-лабораторной ремиссии у больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони (или ревматоидоподобным заболеванием) и купирует опасные для жизни системные проявления у детей с системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Терапевтический эффект препарата позволяет воздержаться от назначения преднизолона для перорального приема и повышения его дозы, а также делает возможным назначение иммунодепрессантов. Иммуноглобулин для внутривенного введения является эффективной альтернативой пероральным глюкокортикоидам и должен быть обязательным компонентом лечения тяжелых системных проявлений ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, инфекция, внутривенный иммуноглобулин

Immunoglobulin for intravenous administration – an indispensable component of treatment for severe systemic juvenile rheumatoid arthritis

E.S.Zholobova, E.I.Alekseeva, I.E.Shakhbazyan

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The authors present herein the results of long-term studies of the role of an infection in development and maintenance of activity of severe systemic manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. It was shown that more than 50 % of the patients included into the study had a chronic bacterial, and 98 % – mixed viral infection. More than 30 % of the patients turned out to have a mixed bacterial-viral infection. Taking into consideration high degree of the infection, the patients were subjected to treatment with immunoglobulin preparations for intravenous administration. It was shown that immunoglobulin promotes development of a clinical-and-laboratory remission in patients with allergosepsis of Wissler-Fankoni (or a rheumatoid disease), and arrests the life-threatening systemic manifestations in children with systemic variants of juvenile rheumatoid arthritis. The drug's therapeutic effects allow of abstaining from administration of peroral prednisolone and increased dose thereof, as well as make it possible to indicate immunodepressants. Immunoglobulin for intravenous administration is an effective alternative of oral glucocorticoids and should be an obligatory component of treatment for severe systemic manifestations of juvenile rheumatoid arthritis.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, infection, intravenous immunoglobulin

Одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии является лечение системного ювенильного ревматоидного артрита.

Системный ювенильный ревматоидный артрит гетерогенен по своей структуре. Согласно американской классификации, он разделяется на два подтипа: системный вариант с олигоартритом и системный вариант с полиартритом [1]. По отече-

ственной классификации они соответствуют аллергосептическому варианту и варианту Стилла, соответственно [2].

Наиболее сложным для диагностики является вариант с системными проявлениями и отсутствием стойкого суставного синдрома. В литературе он обозначается как аллергосепсис, или субсепсис Висслера–Фанкони [3, 4], ревматоидоподобное заболевание или системный ювенильный ревматоидный артрит с отсроченным суставным синдромом [1].

Нозологическое единство этого заболевания с ювенильным ревматоидным артритом остается неясным до настоящего времени.

Общими проявлениями для системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита являются лихорадка, сыпь, полисерозит, пневмонит, кардит, лимфаденопатия, гепа-

Для корреспонденции:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, Б. Пироговская, 19
Телефон: (095) 248-4041

Статья поступила 12.06 2003 г., принята к печати 13.08 2003 г.

тоспленомегалия, гематологические изменения. Однако у каждого из системных вариантов имеются свои отличия в дебюте и в течении заболевания, которые определяют особенности тактики терапии.

Особенности течения системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита

Аллергосептический синдром, развивающийся в дебюте ювенильного ревматоидного артрита и ревматоидоподобного заболевания (аллергосепсиса Висслера–Фанкони), включает гектическую лихорадку, пятнисто-папулезные высыпания на коже, полисерозит, кардит, пневмонит. Поражение суставов ограничивается артралгиями, или ограниченным переходящим экссудативным артритом. Характерны изменения лабораторных показателей: гиперлейкоцитоз, со сдвигом влево вплоть до миелоцитов, тромбоцитоз, гипохромная анемия, повышение СОЭ до 60–80 мм/ч. Аллергосептический синдром угрожает не только здоровью, но и жизни ребенка, в связи с развитием тяжелого поражения внутренних органов, что требует проведения экстренной терапии.

Особого внимания при этом варианте заболевания заслуживает динамика суставного синдрома.

По нашим данным, стойкие прогрессирующие изменения со стороны суставов, которые в дальнейшем позволят верифицировать аллергосептический вариант ювенильного ревматоидного артрита, появляются у 40% больных в течение первых 6 мес заболевания, к концу года – у 80–90% больных. Однако у 10% детей стойкий суставной синдром возник только на 2–3-м году наблюдения. В то время как при аллергосепсисе суставной синдром в течение многих лет наблюдения может проявляться лишь артралгиями и переходящими артритами, не оставляя стойких деформаций и контрактур.

Несмотря на то что вариант Стилла может дебютировать с синдрома, напоминающего аллергосептический, анализ клинической картины показал наличие ряда особенностей у этого варианта ювенильного ревматоидного артрита. Имеющаяся у большинства больных лихорадка никогда не приобретает характер гектической. Она, как правило, субфебрильная, реже фебрильная. Из висцеральной патологии наиболее частыми являются гепатомегалия или гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия. Кардит и пневмонит встречаются в дебюте заболевания относительно редко (у 20%), преимущественно у детей раннего возраста.

Лабораторные показатели характеризуются умеренным лейкоцитозом и повышением СОЭ (до 40–50 мм/ч).

Суставной синдром при этом варианте заболевания формируется уже практически в дебюте. Он носит прогрессирующий генерализованный характер с быстрым развитием деформаций, контрактур, пролиферативно-деструктивных изменений в суставах. Это приводит к инвалидизации детей уже в первые месяцы болезни.

Особенности течения всех системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита определяют эффективность традиционной проводимой терапии. Наиболее торпидными к стандартной терапии глюкокортикостероидами для перорального и внутрисуставного введения, антибиотиками,

нестероидными противовоспалительными препаратами, хинолиновыми производными являются гектическая лихорадка, аллергическая сыпь, кардит, серозит, такие гематологические изменения как гиперлейкоцитоз с выраженным нейтрофильным сдвигом влево, СОЭ до 60–80 мм/ч.

Описанный выше септический компонент, присутствующий в клинической картине и лабораторных показателях активности аллергосептического синдрома, его торпидность к стандартной терапии не позволяют исключить триггерную и поддерживающую роль инфекции в развитии этих проявлений, что явилось основанием для использования иммуноглобулина для внутривенного введения в лечении этого контингента больных. Эти исследования проводятся в нашем отделении в течение 9 лет. Первые данные по его использованию мы опубликовали в 1996 г. [5]. В ходе многолетних исследований нами проводился анализ эффективности и целесообразности применения внутривенного иммуноглобулина при различных вариантах ювенильного ревматоидного артрита [6].

Цель настоящей работы – подтвердить значение инфекции как триггерного и поддерживающего фактора развития аллергосептического синдрома и обосновать необходимость обязательного включения иммуноглобулина для внутривенного введения в схему терапии системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита.

В ходе работы решались следующие задачи:

- 1) выявить частоту хламидийной, кишечной, смешанной вирусной, а также банальной инфекции у больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита;
- 2) оценить влияние лечения иммуноглобулином для внутривенного введения на показатели активности заболевания и инфекционные проявления;
- 3) проанализировать возможность использования этого препарата как альтернативы глюкокортикостероидам для орального приема.

Пациенты и методы

Клиническая характеристика больных

Клиническая и возрастная характеристики больных представлены в табл 1.

В исследование было включено 150 больных в возрасте от 4 до 18 лет, с различными вариантами заболевания. В зависимости от формы заболевания все дети были разделены на три группы: 1-я группа – 28 больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони; 2-я группа – 84 больных с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА); 3-я группа – ювенильного ревматоидного артрита – 38 пациентов с вариантом Стилла.

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Длительность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом была в 1,5 раза больше, чем у больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони.

Как видно из табл 1, у всех пациентов активность заболевания соответствовала 2–3-й степени, отмечался активный суставной синдром.

Нарушение функции пораженных суставов и ограничение способности к самообслуживанию наблюдалось у 50 и 76% пациентов с аллергосептическим вариантом ювенильного

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Форма заболевания		
	аллергосепсис Висслера–Фанкони	аллергосептический вариант	вариант Стилла
Число больных	28	84	38
Длительность заболевания, мес ($M \pm m$)	$1,9 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,43$	$2,8 \pm 0,57$
Возраст детей, годы ($M \pm m$)	$7,0 \pm 0,96$	$8,3 \pm 0,52$	$6,8 \pm 0,69$
Степень активности, %:			
1	0	0	0
2	0	10	30
3	100	90	70
Функциональный класс (%):			
1	25	0	0
1 + 2	75	50	20
2 + 3	0	45	50
3 + 4	0	5	30
Анатомический класс (%):			
1	85	40	40
1 + 2	15	30	46
2 + 3	0	30	7
3 + 4	0	0	7
Фоновая терапия, %			
НПВП	100	100	100
Преднизолон	75	78	38
	$20 \pm 8,0$ мг/сут	$9,8 \pm 1,26$ мг/сут	$5,8 \pm 3,08$ мг/сут
ГК для локального введения	100	100	100
антибиотики	100	100	100
пульс-терапия метилпреднизолоном	44	60	8

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды.

ревматоидного артрита и вариантом Стилла соответственно. Структурные изменения в суставах разной степени выраженности отмечены у всех больных.

Учитывая предположение о возможной роли инфекции в развитии и поддержании системных вариантов, всем детям наряду с традиционным в ревматологии клинико-лабораторным и инструментальным обследованием проводились следующие исследования:

- серологическое исследование крови с целью определения антител к хламидиям;
- серологическое исследование крови с целью определения антител к бактериям кишечной группы;
- посевы крови, мочи, на стерильность;
- вирусологическое исследование эпителиальных клеток мочи методом непрямой иммунофлуоресценции с определением антигенов вирусов и морфометрического показателя активности вирусной инфекции;
- соскобы из уретры и конъюнктивы с определением антигенов хламидий методом прямой иммунофлуоресценции;
- исследование синовиальной жидкости с выявлением антител и антигенов хламидий.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты обследования на наличие инфекций

Результаты обследования больных на наличие инфекций представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, более чем у половины детей со всеми вариантами течения заболевания, включенных в исследование, имелась хламидийная инфекция. Наиболее инфицированы хламидиями были больные аллергосепсисом и юве-

Аллергосепсис Висслера–Фанкони

Ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант

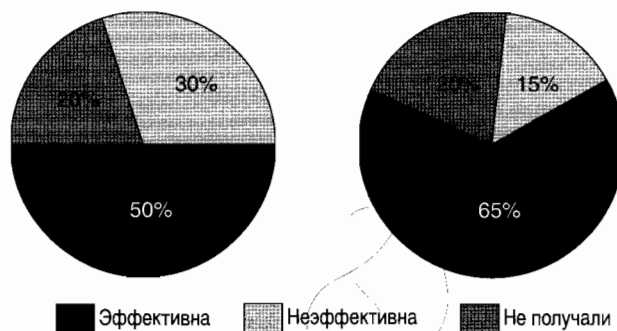


Рисунок. Эффективность традиционной терапии аллергосептического синдрома (пероральных глюкокортикостероидов).

нильным ревматоидным артритом вариантом Стилла. Также часто, особенно у детей с аллергосепсисом и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита, встречалась инфицированность бактериями кишечной группы. В основном выявлялись антитела к шигеллам Флекснера, реже – к сальмонеллам и иерсиниям.

Помимо артритогенных инфекций у детей со всеми вариантами системного ювенильного ревматоидного артрита довольно часто выявлялись очаги банальной инфекции: стрепто-стафилодермия, панариции, паронихии (38%), мочевого (42%), грибковая (10%). Граммотрицательный сепсис диагностирован у 10 больных.

При вирусологическом обследовании у 98% детей выявлялась смешанная, преимущественно Коксаки-вирусная инфекция. Морфометрический показатель активности наибольшим был при аллергосепсисе Висслера–Фанкони (14 баллов), при аллергосептическом варианте ювенильного ревматоидного артрита и варианте Стилла (13 баллов).

Нами проведена оценка эффективности традиционной терапии, которая применялась практически у всех больных с аллергосептическим синдромом в дебюте заболевания. Как известно, эффективность антибактериальной терапии при лечении аллергосептического варианта ювенильного ревматоидного артрита и аллергосепсиса Висслера–Фанкони незначительна. Выявлено что у 25% детей с аллергосепсисом и у 15% больных с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита был отмечен первоначальный, положительный эффект на антибиотики в сочета-

Таблица 2. Инфицированность детей, страдающих системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), включенных в исследование

Показатель	Больные аллергосепсисом Висслера–Фанкони	Больные аллергосептическим вариантом ЮРА	Больные ЮРА вариантом Стилла
Число больных	$n = 28$	$n = 84$	$n = 38$
Хламидийная инфекция, %	70	55	67
Антитела к бактериям кишечной группы, %	40	55	33
Смешанная вирусная инфекция, %	100	100	98
Морфометрический показатель активности смешанной вирусной инфекции, баллы	14	13	13

нии с нестероидными противовоспалительными препаратами. Однако повторный рецидив аллергосептического симптомокомплекса уже не купировался назначением антибактериальной терапии.

Вопреки традиционным представлениям об абсолютной эффективности глюкокортикостероидов было выявлено, что у 30% детей с аллергосепсисом и у 15% детей с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита их назначение внутрь в стандартных дозах (до 1,5 мг на 1 кг массы) оказалось недостаточно эффективным (см. рисунок). У детей сохранилась лихорадка, не удавалось купировать жизненно опасные проявления заболевания.

Это привело к использованию мега-доз глюкокортикостероидов, применению неоправданно большого количества интвензивных методов терапии (плазмафереза, гемосорбции и др.), что сопровождалось побочными эффектами.

Все вышесказанное явилось основанием для предложения новых принципов терапии аллергосептического синдрома с использованием иммуноглобулина для внутривенного введения [6].

В исследовании использовались различные импортные препараты, содержащие IgG, в дозе 0,3–1,0 г/кг на курс и отечественный препарат иммуноглобулина G в дозе 1 г/кг на курс. Также использовался импортный препарат, содержащий помимо IgG-антител, IgA- и IgM-антитела. Иммуноглобулин вводился через день или каждый день. Препарат применялся в комплексе с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозах 10–15 мг/кг, антибиотиками широкого спектра действия (амикацином, цефтриаксоном, имипенемом, меропенемом и др.), при наличии изменений в системе гемостаза – свежезамороженной плазмой.

Длительность наблюдения составила от 3 мес до 6 лет.

Оценка эффективности иммуноглобулина для внутривенного введения

Эффект оценивался по динамике:

• экстраартикулярных проявлений (лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит, пневмонит, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия);

- лабораторных показателей (содержание гемоглобина, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ, тест на С-реактивный белок, концентрация IgG в сыворотке крови);
- активности суставов (с болью и/или экссудацией, и/или утренней скованностью);
- дозировки глюкокортикостероидов для орального приема;
- инфекционных проявлений.

Влияние лечения внутривенным иммуноглобулином на показатели активности заболевания

Динамика системных проявлений

Динамика показателей активности заболевания у больных, лечившихся иммуноглобулином для внутривенного введения, представлена в табл. 3.

Перед переливанием иммуноглобулина у пациентов всех групп обнаруживались системные проявления. У больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита чаще имели место – лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит, пневмонит, как правило, в сочетании с лимфоаденопатией, гепато-и/или спленомегалией; у пациентов с вариантом Стилла – гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия, реже лихорадка и перикардит.

Через 1 мес после переливания иммуноглобулина все системные проявления купировались у 100% пациентов с аллергосепсисом, фебрильная лихорадка, сыпь, полисерозит, кардит – у 91% больных с аллергосептическим вариантом и у всех детей с вариантом Стилла. Значимого влияния на выраженность гепатоспленомегалии и лимфаденопатии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом иммуноглобулин в дозах 0,3–1,0 г на 1 кг на курс не оказывал.

Динамика показателей активности суставного синдрома

Перед началом терапии у всех больных отмечался активный суставной синдром. У пациентов с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла он носил стойкий симметричный полиартикулярный и генерализованный характер, у пациентов с аллергосепсисом – асимметричный нестойкий олиго-и/или ограниченный полиартикулярный характер, о чем сви-

Таблица 3. Динамика показателей активности заболевания у больных, получавших внутривенный иммуноглобулин ($M \pm m$)

Показатель	Формы заболевания					
	ревматоидное заболевание (аллергосепсис Висслера–Фанкони) $n = 28$		аллергосептический вариант $n = 84$		вариант Стилла $n = 38$	
	фон	1–3 мес	фон	1–3 мес	фон	1–3 мес
Количество пораженных суставов	$3,5 \pm 0,4$	0*	$12,5 \pm 0,6$	$14 \pm 1,0$	$18 \pm 0,6$	$19,5 \pm 0,8$
Функциональный класс	$1,75 \pm 0,13$	1*	$2,5 \pm 0,11$	$2,5 \pm 0,11$	$3,1 \pm 0,17$	$3,1 \pm 0,17$
Количество системных проявлений на 1 больного	$5,3 \pm 0,4$	0*	$4,5 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,4$
Лейкоциты $10^9/\text{л}$	$17,2 \pm 2,0$	$9,0 \pm 0,7^{**}$	$16,8 \pm 2,0$	$9,6 \pm 0,5^{**}$	$11,1 \pm 1,0$	$10,0 \pm 0,9$
Нейтрофилы, %	$81,0 \pm 3,1$	$60,0 \pm 7,3^*$	$80,0 \pm 3,1$	$67,0 \pm 2,5^*$	$53,0 \pm 3,7$	$47,0 \pm 4,2$
Количество инфекционных проявлений на 1 больного	$1,9 \pm 0,4$	0*	$1,8 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,23^*$	$2,9 \pm 0,4$	$0,88 \pm 0,2^*$
СОЭ, мм/ч	$54,6 \pm 4,6$	$8,1 \pm 1,7^*$	$51,5 \pm 2,6$	$18,2 \pm 2,3^*$	$41,5 \pm 4,4$	$21,3 \pm 3,8^{**}$
Гемоглобин, г/л	$97,5 \pm 0,05$	$115,5 \pm 0,03^*$	$96,2 \pm 0,1$	$97,8 \pm 0,4$	$98,6 \pm 0,36$	$97,5 \pm 0,56$
IgG, мг%	$2150 \pm 106,5$	$1370 \pm 112,3^*$	$2060 \pm 118,5$	$2112 \pm 112,3$	$2069 \pm 105,3$	$2150 \pm 114,5$
Преднизолон: % больных	75%	32%	78%	78%	38%	40%
мг/сут	$20,0 \pm 8,0$	Динамика	$9,8 \pm 1,26$	Динамика	$5,8 \pm 3,08$	Динамика
						$7,5 \pm 2,2$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

* $p < 0,001$.

детельствует количество активных суставов. Суставной синдром сопровождался нарушением функции суставов у 75% и 100% больных с аллергосепсисом и ювенильным ревматоидным артритом соответственно. Ограничение способности к самообслуживанию наблюдалось только у пациентов с ревматоидным артритом (см. табл. 3).

На фоне внутривенного введения иммуноглобулина у больных с аллергосепсисом суставной синдром купировался через месяц после переливания, функция в суставах полностью восстановилась, о чем свидетельствует положительная динамика активных суставов и функционального статуса. У пациентов с ювенильным ревматоидным артритом характер суставного синдрома не изменился, функциональная недостаточность сохранялась (табл. 3).

Динамика лабораторных показателей активности заболевания

До внутривенного переливания иммуноглобулина у пациентов всех групп СОЭ была выше 40 мм/ч.

Значительно повышенной СОЭ была у детей с аллергосепсисом и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита. У больных всех групп также отмечались гипохромная анемия, повышенный уровень *C*-реактивного белка и концентрация *IgG* в сыворотке крови (см. табл. 3). Через 1 мес после переливания иммуноглобулина снижение СОЭ было зарегистрировано у пациентов со всеми формами заболевания. У всех больных с аллергосепсисом СОЭ снизилась до нормальных значений, уменьшилась выраженность гипохромной анемии ($p < 0,001$), нормализовался уровень *C*-реактивного белка и концентрация *IgG* в сыворотке крови ($p < 0,01$). Обследование через 3 мес показало, что в этой группе сохранялась стойкая лабораторная ремиссия. У детей с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла эффект от лечения был нестойкий. К 3-му месяцу наблюдения СОЭ повысилась практически до исходных значений, сохранялись повышенными уровень *C*-реактивного белка, концентрация *IgG* в сыворотке крови, гипохромная анемия, что коррелировало с активностью суставного синдрома.

Перед включением в исследование у пациентов с аллергосепсисом и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита наблюдался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, у больных с вариантом Стилла он был незначительным без левого сдвига. После внутривенного переливания иммуноглобулина у детей первых двух групп количество лейкоцитов снизилось, лейкоцитарная формула нормализовалась. У пациентов с вариантом Стилла динамика этих показателей не было.

Динамика инфекционных проявлений

На фоне лечения иммуноглобулином у больных всех групп наблюдалось клинически значимое уменьшение инфекционных проявлений. Девяти больным (2 с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита, 7 – с аллергосепсисом Висслера–Фанкони) внутривенное переливание иммуноглобулина (в сочетании с антибактериальной и дезинтоксикационной терапией) позволило купировать сепсис на стадии инфекционно-токсического шока.

Таблица 4. Частота (в %) выявления антигенов вирусов методом непрямой иммунофлюоресценции мочи у больных, лечившихся внутривенным иммуноглобулином

Вирус	До лечения	После лечения
Коксаки А общий	93,8	58,3
Коксаки А1	50,0	31,3
Коксаки А2	54,2	29,2
Коксаки А3	54,2	29,2
Коксаки А4	52,1	31,3
Коксаки А5	50,0	31,3
Коксаки В	47,9	22,9
Энтеровирусы 69-71	47,9	33,3
Краснухи	56,3	31,3
Кори	52,1	22,9
Цитомегалии	31,3	4,2
Полиомиелита	37,5	6,3
Гриппа С	31,3	18,8
Герпеса	77,1	43,8
Всего	96,0	56,0

Терапия иммуноглобулином способствовала прекращению рецидивов хронических заболеваний, ассоциированных со стрептококковой и стафилококковой инфекцией (фурункулез, панариций и паронихий, лимфаденит, синусит, парапроктит, стрептодермия, отит, тонзиллит), а также проявления грибковой, герпетической инфекции и патогенной кишечной флоры.

В меньшей степени чувствительной к лечению иммуноглобулином была флора, вызывавшая воспалительные заболевания мочевыводящих путей (протей, кишечная палочка, клебсиелла). На активность хламидийной инфекции эта терапия не влияла.

Реакцией непрямой иммунофлюоресценции в моче у 98% обследованных больных до начала лечения выявлена смешанная вирусная инфекция (табл. 4).

Наиболее часто у больных выявлялись вирусы Коксаки, герпеса, энтеровирусы, вирусы краснухи и кори.

Повторное вирусологическое исследование у 30 детей подтвердило персистенцию смешанной вирусной инфекции. Частота выявления вирусных антигенов через месяц после переливания внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,3–1,0 г/кг снизилась в 1,7 раза. Контрольное вирусологическое обследование показало достоверное снижение общей активности вирусной инфекции. Морфометрический показатель активности снизился почти в 2,5 раза ($13,96 \pm 0,59$ и $5,72 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) до и через 10 дней после переливания иммуноглобулина, соответственно).

Влияние терапевтических воздействий внутривенно введенного иммуноглобулина на традиционную противоревматическую терапию

Проводился анализ терапии глюкокортикоидами для орального, внутривенного введения иммунодепрессантами.

Глюкокортикоиды для орального приема

Неоднозначный клинический эффект иммуноглобулина для внутривенного введения у больных с различными формами заболевания по-разному сказался на динамике терапии глюкокортикоидами для орального приема.

Перед внутривенным переливанием иммуноглобулина преднизолон получали 75% пациентов с аллергосепсисом Висслера–Фанкони, 78 и 38% больных с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла соответственно. Суточ-

Таблица 5. Динамика противоревматической терапии у больных, лечившихся внутривенным иммуноглобулином

Показатель	аллергосепсис Висслера–Фанкони <i>n</i> = 28		Формы заболевания аллергосептический вариант <i>n</i> = 84		вариант Стилла <i>n</i> = 38	
	фон	динамика	фон	динамика	фон	динамика
Преднизолон:						
% больных	75	32	78	78	38	40
мг/сут (<i>M</i> ± <i>m</i>)	20 ± 8,0	6,9 ± 0,5	9,8 ± 1,26	6,67 ± 1,67	5,8 ± 3,08	7,5 ± 2,2
Локальные глюкокортикоиды	+	–	+	+	+	+
Иммунодепрессанты, %	0	0	0	86	0	85

ная доза преднизолона в группе аллергосепсиса была значительно выше, чем в двух других группах.

На фоне комплексной терапии аллергосептического синдрома с использованием иммуноглобулина у 18% детей с аллергосепсисом Висслера–Фанкони, ранее не получавших глюкокортикоиды, удалось воздержаться от их назначения. У 50% больных с аллергосепсисом полностью отменен преднизолон, назначенный до поступления в нашу клинику. У 25% детей процесс снижения дозы глюкокортикоидов продолжается, только 7% больным с аллергосепсисом Висслера–Фанкони нам пришлось назначить гормон в низкой дозе – 0,5–0,25 мг на 1 кг массы.

У пациентов с аллергосептическим вариантом удалось незначительно снизить дозу глюкокортикоидов (табл. 5). Однако купирование жизненно опасных системных проявлений на фоне иммуноглобулина позволило не повышать дозу преднизолона, что обязательно бы имело место у всех больных при отсутствии положительного эффекта иммуноглобулина.

В группе больных с вариантом Стилла наблюдалась тенденция к повышению дозы преднизолона, а также увеличение количества больных, его получающих, что обусловлено отсутствием снижения активности заболевания.

Пульс-терапия глюкокортикоидами

Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–15 мг/кг на введение до начала терапии иммуноглобулином проводилась больным с аллергосепсисом и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Показаниями для проведения пульс-терапии были фебрильная или гектическая интермиттирующая лихорадка, полисерозит, кардит, обильная сыпь – у 94%, лихорадка – у 6% пациентов.

На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном у всех больных снижалась температура, исчезала и/или уменьшалась сыпь, не нарастал выпот в полости перикарда. Однако положительный эффект пульс-терапии был кратковременным. У 89% пациентов повышение температуры до исходных значений и рецидивы сыпи отмечались в среднем через 24 ± 1,59 часа (12–36 ч) после переливания метилпреднизолона. Такая динамика наблюдалась вне зависимости от количества сеансов пульс-терапии.

На фоне внутривенного введения иммуноглобулина подъемы температуры продолжались, лихорадка постепенно меняла свой характер: после переливания уже половины дозы иммуноглобулина она перестала сопровождаться ознобом у всех больных, постепенно принимала субфебрильный характер, снижалась самостоятельно, без приема жаропонижающих средств. Полностью лихорадка, сыпь, кардит, полисерозит у 88% больных купировались в среднем через 12,0 ± 0,27 дней (10–14 дней).

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессанты были назначены 85 и 86% больным с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла соответственно (см. табл. 5). Основанием для начала иммуносупрессивной терапии явились высокая клиническая активность ювенильного ревматоидного артрита, системные проявления, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, функциональная недостаточность с или без ограничения способности к самообслуживанию, наличие структурных изменений в суставах.

Необходимости в назначении иммунодепрессантов больным с аллергосепсисом Висслера–Фанкони за весь период наблюдения не было, что объяснялось стойким эффектом иммуноглобулина для внутривенного введения.

Заключение

Лечение иммуноглобулином для внутривенного введения способствовало развитию клинко-лабораторной ремиссии у всех пациентов с аллергосепсисом Висслера–Фанкони, а также купированию опасных для жизни системных проявлений у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Неоднозначный эффект иммуноглобулина при трех вариантах заболевания, по-видимому, объясняется различными патогенетическими механизмами, лежащими в основе их развития. Все три заболевания являются следствием антигенной стимуляции и неадекватного ответа на нее иммунной системы. Во всех трех случаях предполагается участие антигенов инфекционного (вирусного и/или вирусно-бактериального) происхождения, о чем косвенно свидетельствует высокая степень инфицированности больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита смешанной бактериально-вирусной инфекцией, выявленной нами в ходе исследования.

Несмотря на сходную сумму реакций, аллергосепсис, аллергосептический вариант ювенильного ревматоидного артрита и вариант Стилла – разные заболевания.

Принимая во внимание, что аллергосепсис – ревматоидоподобное заболевание [8] (при котором отсутствуют события, разворачивающиеся в суставах, характерные для истинного ревматоидного артрита, а антиген, вероятнее всего, находится в крови), внутривенное введение даже небольших доз иммуноглобулина дает выраженный системный противовоспалительный эффект и вызывает развитие клинко-лабораторной ремиссии у всех пациентов с этой формой патологии.

В отличие от этого у больных с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита и вариантом Стилла антиген, запускающий аутоиммунный процесс, локализуется не столько в крови, сколько в тканях суставов. Кро-

ме того, каскад патологических реакций, разворачивающийся в суставах, вероятно, малочувствителен к низким дозам внутривенно введенного IgG. Его крупная молекула не выходит за пределы сосудистого русла синовиальной оболочки сустава и, следовательно, не может существенно повлиять на активность процесса иммунной аутоагрессии.

У детей с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита внутривенно введенный иммуноглобулин в дозе 0,3–1,0 г/кг дает вероятнее всего заместительный и умеренный иммуносупрессивный эффект [9–12], который выражается в снижении активности жизненно опасных системных проявлений и подавлении интеркуррентной инфекции. У больных с вариантом Стилла проявляется преимущественно заместительный эффект экзогенных иммуноглобулинов, который характеризуется снижением активности интеркуррентной инфекции. Вместе с тем отсутствие динамики показателей активности суставного синдрома, функциональной недостаточности, выраженности лимфоаденопатии, гепато- и спленомегалии, СОЭ, уровня С-реактивного белка, концентрации IgG в сыворотке крови свидетельствует об отсутствии истинного иммуносупрессивного эффекта внутривенно введенного иммуноглобулина у больных с аллергосептическим вариантом и вариантом Стилла. Это является показанием для назначения иммунодепрессантов после переливания иммуноглобулина.

Терапия иммуноглобулином для внутривенного введения позволяет отменять преднизолон, а также воздержаться от его назначения и повышения дозы у больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита, соответственно. Такой клинический эффект препарата, вероятно, связан с его стероидоподобным механизмом действия. Как считает М. Kazatchkine (1996), он проявляется в способности иммуноглобулина блокировать Fc-рецепторы на макрофагах и ингибировать синтез провоспалительных цитокинов моноцитами. Наличие стероидоподобного и выраженного противовоспалительного эффекта является существенным основанием для рекомендации использовать иммуноглобулин как альтернативу глюкокортикоидам для орального приема у больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони и аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита.

Показания для назначения внутривенного иммуноглобулина

Полученные данные позволили сделать главный вывод о том, что внутривенно вводимый иммуноглобулин должен быть включен в схему лечения системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита и ревматоидоподобного заболевания (аллергосепсиса Висслера–Фанкони).

Показаниями для назначения иммуноглобулина являются:

1. Аллергосепсис Висслера–Фанкони.
2. Аллергосептический вариант ювенильного ревматоидного артрита со следующими экстраартикулярными проявлениями:

- фебрильной и гектической лихорадкой;

- пятнистой и/или пятнисто-папулезной, линейной сыпью;
- полисерозитом;
- миокардитом;
- пневмонитом;
- ангионевротическими отеками;
- нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом влево.

3. Развитие сепсиса (полиорганная недостаточность, нарастание нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

4. Интеркуррентные инфекции у больных с аллергосептическим вариантом ювенильного ревматоидного артрита и вариантом Стилла, нуждающихся в терапии иммуноподавляющими препаратами.

Дозы и режим введения внутривенного иммуноглобулина

При тяжелых опасных для жизни системных проявлениях (гектической лихорадке, обильной упорной сыпи, полисерозите, кардите, пневмоните, гиперлейкоцитозе, СОЭ 60–80 мм/ч) целесообразно использовать иммуноглобулины для внутривенного введения в дозах 0,5–1 г/кг. Дозы иммуноглобулина для внутривенного введения отечественного производства не должны быть ниже 1 г/кг. Введение должно быть ежедневным и сочетаться с пульс-терапией метилпреднизолоном и антибиотиками широкого спектра действия.

Литература

- 1 Cassidy J T , Petty R.E.. Textbook of Pediatric New-York. Rheumatology; 2002; 222
2. Шахбазян И.Е. Суставно-висцеральная форма ювенильного ревматоидного артрита у детей и ее эволюция Автореф. дисс. ... докт мед наук М., 1979, 48
3. Wissler H. Subsepsis allergica Helvet. Paediatr Acta 1958, 13. 409.
2. Fanconi G. Uber einen Fall von Subsepsis allergica Wissler Acta Paediatr Belg 1946, 1. 532
- 3 Жолобова Е С , Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Иммуноглобулин в лечении системных форм ювенильного ревматоидного артрита Тезисы IX Европейского конгресса ревматологов Мадрид; 1996, 48.
4. Алексеева Е.И., Шахбазян И Е Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. М., 2002; 127.
- 5 Алексеева Е И , Шахбазян И.Е., Жолобова Е С. и соавт Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита Клиническая Медицина; 2001, 2 26–30
6. De Benedetti F., Martini A Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukine-6 mediated disease? J Rheumatol 1998, 25: 203–7
- 7 Anderson C L Human IgG Fc receptors Clin Immunol Immunopat Hol 1989; 53: 563–71
8. Barron K.S., Sher M.R., Silverman E D Intravenous immunoglobulin therapy magic or black magic J Rheumatol 1992, 19 (Suppl 33). 94–7.
- 9 Basta M., Fries L., Frank M.M High dose intravenous immunoglobuline (IVIg) inhibit in vitro uptake of CD4 fragments onto sensitized erythrocytes Blood 1991; 77: 376–80
10. Schifferli J.A., Sanrot J U , Didierjean L. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin. J Rheumatol 1991, 18 937–9