

Пульс-терапия глюкокортикоидами системных проявлений ревматоидного артрита у детей

Е.И.Алексеева¹, Е.С.Жолобова², Т.М.Бзарова¹, Е.Ю.Афониная¹

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Проведено исследование эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в начальной дозе 12,5 мг/кг на введение с последующим ступенчатым снижением дозы, в сочетании с препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения, антибиотиками широкого спектра действия при тяжелых системных проявлениях ювенильного ревматоидного артрита у 33 больных. Группу сравнения составили 20 больных, сопоставимых по клинической симптоматике и лабораторным показателям активности процесса, получавшие лечение внутривенным иммуноглобулином без пульс-терапии метилпреднизолоном. Комбинированная терапия по разработанной нами схеме была статистически значимо более эффективной, чем лечение иммуноглобулином для внутривенного введения. Она позволила добиться ремиссии опасных для жизни системных проявлений в значительно более ранние сроки, чем применение внутривенного иммуноглобулина в сочетании с антибиотиками и внутрисуставным введением ГК. Она ликвидировала лихорадочный синдром и сыпь в течение первой недели лечения, полисерозит, кардит пневмонит – через 2,5 нед, лимфаденопатию и гепатоспленомегалию – через месяц. СОЭ и другие лабораторные показатели активности, нормализовались через месяц после начала лечения. Суставной синдром купировался у всех больных с аллергосепсисом и у большинства (85%) пациентов с системным ЮРА. Предложенная схема лечения явилась эффективной альтернативой пероральному применению преднизолона у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони и тяжелыми вариантами ювенильного ревматоидного артрита с опасными для жизни системными проявлениями. Быстрое терапевтическое воздействие пульс-терапии метилпреднизолоном на лихорадочный и суставной синдромы способствовало статистически значимому сокращению дозы и длительности приема жаропонижающих средств и НПВП, а также количества введений и доз ГК, что обеспечивало снижение вероятности развития их тяжелых побочных эффектов. Постепенное снижение дозы ГК для внутривенного введения, позволяло преодолеть гормонозависимость с одной стороны и явилось «терапевтическим мостом» для более благоприятного действия внутривенного иммуноглобулина и иммунодепрессантов с другой.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, аллергосепсис Висслера-Фанкони, метилпреднизолон, терапия

Pulse glucocorticoid therapy of systemic manifestations of rheumatoid arthritis in children

E.I.Alekseeva¹, E.S.Zholobova², T.M.Bzarova¹, E.Yu.Afonina¹

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The study was aimed at determining the efficacy of methylprednisolone pulse therapy, in the initial dose 15.5 mg/kg per an introduction with the subsequent step-by-step decrease of the dosage, in combination with preparations of immunoglobulin for intravenous introduction, and broad-spectrum antibiotics in severe systemic manifestations of juvenile rheumatoid arthritis in 33 patients. The reference group consisted of 20 patients, comparable by their clinical symptoms and laboratory indices of the activity of the process, who received treatment with intravenous immunoglobulin without methylprednisolone pulse therapy. The combined therapy according to the proposed regimen was statistically more effective than the treatment with intravenous immunoglobulin. It was possible to obtain a remission of life-threatening systemic manifestations much earlier than with the administration of intravenous immunoglobulin in combination with antibiotics and intra-articular introduction of GC. It eliminated the febrile syndrome and rash within the first week of treatment, polyserositis, carditis pneumonitis – after 2.5 weeks, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly – after a month. ESR and other laboratory indices of activity normalized a month after the beginning of treatment. The articular syndrome was released in all patients with allergosepsis and in the majority of patients (85%) with systemic JRA. The proposed regimen of treatment provided an effective alternative to the peroral administration of prednisolone in patients with Wissler-Fanconi allergosepsis and in severe forms of juvenile rheumatoid arthritis with life-threatening systemic manifestations. A rapid therapeutic effect of methylprednisolone pulse therapy with regard to the febrile and articular syndromes contributed to a statistically significant reduction of the doses and period of intake of antipyretics and NSAID, and also of the number of GC introductions and doses, which decreased the possibility of developing their severe side effects. A gradual reduction of intravenous GC doses permitted to overcome hormone dependence, on the one hand, and served as a «therapeutic bridge» to the more favorable action of intravenous immunoglobulin and immunodepressants, on the other.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, Wissler-Fanconi syndrome, methylprednisolone, therapy

Для корреспонденции:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр., 2/62
Телефон: (095) 134-1494

Статья поступила 18.03.2004 г., принята к печати 12.12.2004 г.

Ювенильный ревматоидный артрит – это тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет и приводящее нередко к инвалидизации больных. Системные формы ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) протекают с такими серьезными, плохо поддающимися лечению и часто опасными для

жизни экстраартикулярными проявлениями как фебрильная и гектическая лихорадка, пятнистая, пятнисто-папулезная, реже геморрагическая сыпь, кардит, пневмонит, полисерозит, васкулит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, и сопровождается гиперлейкоцитозом до 50 тыс., нейтрофильным сдвигом до 25–30% палочкоядерных клеток, гипохромной анемией, тромбоцитозом. При прогрессировании заболевания может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, проходящий 2 фазы – гиперкоагуляции и гипокоагуляции (коагулопатии потребления).

Симптомокомплекс, включающий указанные выше клинические проявления без стойкого суставного синдрома, получил название ревматоидоподобного симптома или аллергосепсиса Висслера–Фанкони. При стойком суставном синдроме заболевание расценивается как системный вариант ЮРА. Оба этих состояния по МКБ-Х квалифицируются как юношеский (ювенильный) артрит с системными проявлениями.

На аллергосепсис Висслера–Фанкони следует обратить особое внимание, так как этот процесс может иметь 2 пути развития: трансформироваться в тяжелый системный вариант ЮРА или закончиться стойкой клинико-лабораторной ремиссией.

Агрессивное течение системных проявлений и суставного синдрома требует адекватной терапии уже в начале заболевания. Глюкокортикоиды (ГК) до сих пор остаются самыми мощными из существующих противовоспалительных препаратов. Несмотря на длительную историю их использования при ревматических заболеваниях, по-прежнему остается немало вопросов, касающихся наиболее адекватных доз и лекарственных форм препаратов, путей введения, длительности терапии. Наличие тяжелых экстраартикулярных проявлений у детей традиционно является показанием для назначения ГК внутрь и длительного их применения в поддерживающих дозах [1–7].

Однако длительный прием преднизолона даже в низких дозах приводит к серьезным, а в ряде случаев – необратимым последствиям. Они включают: подавление активности системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, нанизм и нарушение полового развития у детей, повышение аппетита, ожирение, лунообразное лицо, «стероидный горб», стрии, остеопороз, гипертрихоз, гипергидроз, артериальную гипертензию, отеки, депрессию, эмоциональную лабильность, катаракту, мышечные дистрофии и слабость, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, иммуносупрессию и склонность к инфекциям [1, 8]. Поэтому ГК для орального приема нецелесообразно использовать в качестве препаратов первого выбора для длительного лечения системных вариантов ЮРА.

Вместе с тем, несмотря на выраженные побочные реакции, полностью отказаться от использования ГК для лечения тяжелых системных вариантов ЮРА не удастся. Обеспечить быстрое достижение необходимого терапевтического эффекта без указанных выше последствий лечения преднизолоном могут альтернативные пути его введения: внутривенный и внутрисуставной [1].

Впервые внутривенное введение больших доз ГК было произведено в начале 70-х гг., у детей – в дозах 20–30 мг/кг 1 раз в день на протяжении 3 сут. В настоящее время предлагаются различные режимы пульс-терапии ГК. Они включают использование высоких доз метилпреднизолона, сочетание их с циклофосаном, метотрексатом, плазмаферезом [2, 9–13]. Однако достаточно часто исследователи отмечают нежелательные по-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа, $n = 33$	Группа сравнения, $n = 20$
Девочки	15	12
Мальчики	18	8
Возраст, годы ($M \pm m$)	$11,5 \pm 0,32$	$7,97 \pm 0,49^{***}$
Клинический диагноз, %		
• ЮРА, системная форма	40 ^{***}	90
• Ревматоидоподобное заболевание (аллергосепсис Висслера–Фанкони)	60	10 ^{***}
Длительность заболевания, годы ($M \pm m$)	$3,75 \pm 0,4$	$3,37 \pm 0,41$
III степень активности, %	100	100
Анатомический класс, %		
0 + 1	61	43
1 + 2	30	40
2 + 3	6 ^{***}	17
2 + 4	3	0

*** $p < 0,001$

бочные явления, такие как изменение поведения, боли в животе, головные боли, аллергические реакции (вплоть до анафилаксии), синдром Кушинга, интеркуррентные инфекции, переломы позвонков. Несмотря на это агрессивное лечение, далее неизбежно следовало назначение преднизолона внутрь, хотя и в более низких дозах (0,2–0,3 мг/кг в сут).

Все изложенное выше явилось основанием для исследования эффективности комбинированной терапии, включающей пульс-терапию глюкокортикоидами в начальных дозах 5–15 мг/кг/введение с постепенным их снижением в комплексе с внутривенным иммуноглобулином, антибиотиками широкого спектра действия и симптоматической терапией при ревматоидоподобном заболевании (аллергосепсисе Висслера–Фанкони) и системном ювенильном ревматоидном артрите.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 53 ребенка (табл. 1). Все больные были разделены на две группы в зависимости от примененной терапии. В основную группу было включено 33 ребенка, получавших пульс-терапию ГК в сочетании с внутривенным иммуноглобулином. Группу сравнения составили 20 больных, лечившихся внутривенным иммуноглобулином без пульс-терапии ГК. В основной группе у 20 детей было диагностирова-

Таблица 2. Системные проявления у больных, включенных в исследование до проведения терапии, %

Показатель	Основная группа, $n = 33$	Группа сравнения, $n = 20$
Фебрильная, гектическая лихорадка с ознобом	100	80
Полисерозит	39	30
Миоперикардит	70	40 ^{**}
Пневмонит	46	20 ^{***}
Сыпь	75	65
Кожный васкулит	45	20 ^{***}
Лимфаденопатия	100	100
Гепатомегалия	90	85
Спленомегалия	61	50
Острая надпочечниковая недостаточность	77	25 ^{***}
Артралгии	100	100
Олигоартрит	24	20
Полиартрит	24 [*]	40
Генерализованный артрит	9 ^{***}	25

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Таблица 3. Лабораторные показатели у больных, включенных в исследование до проведения терапии ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, $n = 33$	Группа сравнения, $n = 20$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,4 \pm 0,52$	$3,8 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$85,4 \pm 1,58$	$96,2 \pm 1,1$
Лейкоциты, $10^9/л$	$29,2 \pm 2,01$	$14,7 \pm 1,2^{***}$
Нейтрофилы, %	$89,1 \pm 3,0$	$74,1 \pm 2,9$
Тромбоциты, $10^9/л$	$643 \pm 43,6$	$491 \pm 33,7$
СОЭ, мм/ч	$61 \pm 3,12$	$54,2 \pm 2,4$
IgM, мг%	$312 \pm 20,1$	$279 \pm 14,0$
IgG, мг%	$2471 \pm 98,7$	1959 ± 302

*** $p < 0,001$

но ревматоидоподобное заболевание (аллергосепсис Висслера-Фанкони), у 13 – системный вариант ЮРА. В группе сравнения у 2-х пациентов был установлен диагноз аллергосепсиса Висслера-Фанкони, у 18 – системной формы ЮРА. Соотношение мальчиков и девочек в основной группе составило 1 : 1, в группе сравнения преобладали девочки. Возраст на момент исследования колебался от 3 до 18 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 мес до 12 лет, среднее ее значение сопоставимо в обеих группах.

У большинства пациентов основной группы с аллергосепсисом структурные изменения в суставах не выявлялись, или ограничивались умеренно выраженным эпифизарным остеопорозом (1 анатомический класс). Более чем у 13 (39%) детей этой группы с системными формами ЮРА, выявлялись типичные анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение межсуставных щелей, эрозии суставных поверхностей, а у 1 больного – анкилозирование в суставах (4 анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброткера) [3]. В группе сравнения в суставах также преобладали изменения, соответствующие 1–2 анатомическому классу (табл. 1).

Показаниями для проведения терапии внутривенным иммуноглобулином в сочетании в пульс-терапией ГК или без нее явились опасные для жизни системные проявления (табл. 2), в том числе такие, как кардит и пневмонит с явлениями сердечно-легочной недостаточности.

У 26 (77%) детей основной группы и 5 (25%) пациентов группы сравнения обострение заболевания сопровождалось признаками надпочечниковой недостаточности. Она проявлялась слабостью, тошнотой, рвотой, миалгиями, артралгиями, снижением артериального давления.

У всех больных отмечались артралгии. Олигоартикулярное поражение суставов наблюдалось у 8 (24%) основной и у 4 (20%) больных группы сравнения. У 8 (40%) пациентов группы сравнения до проведения терапии суставной синдром носил полиартикулярный, у 5 (25%) – генерализованный характер. В основной группе лишь у 3 (9%) больных были поражены почти все группы суставов.

Высокая клиническая активность сопровождалась значительной общевоспалительной реакцией. В анализе периферической крови у большинства больных была выявлена гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, а также повышение уровней иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови (табл. 3). Практически по всем показателям группы были сопоставимы между собой. Лишь количество лейкоцитов в периферической крови в основной группе было в 2 раза выше, чем в группе сравнения.

Наличие неспецифических признаков воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение концентрации СРБ), а также нарастание уровня иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови послужило основанием для обследования детей на бактериально-вирусные инфекции, которые могут быть триггерными и поддерживающими процесс факторами. У обследованных детей из обеих групп в 80% случаев выявлялась хламидийная, в 60% – кишечная, и в 97% случаев – смешанная, преимущественно Коксаки-вирусная инфекция.

Предшествующая терапия. Анализ терапии, которая проводилась больным до настоящего поступления, показал следующее: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали больше половины больных из обеих групп; глюкокортикоиды для перорального приема принимали 12 (60%) детей из группы сравнения и 18 (54%) пациентов из основной группы; 15 больных (по 46% в обеих группах) преднизолон не получали никогда; 8 детям (по 4 пациента из каждой группы) глюкокортикоиды были отменены ранее. Всем больным неоднократно проводилась так называемая традиционная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15–20 мг/кг/введение в виде единичных инъекций или коротких курсов. Иммуносупрессоры на момент начала исследования получали 14 (42%) больных основной группы, из них у 6 (18%) проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия. В группе сравнения иммуносупрессия проводилась 15 (75%) детям, в том числе 3 (15%) – комбинированная терапия иммунодепрессантами. Внутрисуставное введение ГК значительно чаще получали дети в группе сравнения, чем в основной (90 и 63%, соответственно). Сеансы плазмафереза проводились 4 больным (3 – из основной, 1 – из группы сравнения).

Основная терапия. Учитывая наличие опасных для жизни системных проявлений и высокую частоту выявления бактериально-вирусных инфекций, в основной группе мы применяли схему терапии, включающую внутривенное введение препаратов метилпреднизолона в низких начальных дозах (5–15 мг/кг на введение), внутривенный иммуноглобулин и антибактериальные препараты широкого спектра действия (рис. 1).

Максимальная начальная разовая доза метилпреднизолона у детей с массой менее 50 кг составила 250 мг на введение, у детей с массой тела более 50 кг – 500 мг на введение, средняя доза – $11,5 \pm 0,27$ мг/кг на введение.

Учитывая, что прекращение внутривенного введения ГК вновь провоцировало развитие обострения заболевания, сеансы проводились ежедневно с постепенным снижением дозы стероидов вплоть до полной их отмены. Длительность лечения

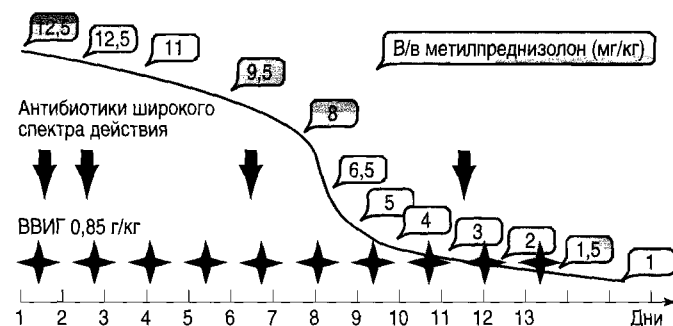


Рис. 1. Схема проведения комбинированной терапии: пульс-терапии ГК + внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) + антибиотики.

максимальной дозой составила в среднем $4,1 \pm 0,19$ сут. Медленное снижение дозы позволяло преодолеть гормонозависимость с одной стороны и являлось «терапевтическим мостом» для действия внутривенного иммуноглобулина и иммунодепрессантов с другой.

Примерная схема пульс-терапии метилпреднизолоном в низких начальных дозах:

12,5 мг/кг – 3 дня, → 9,5 мг/кг – 2 дня, → 8 мг/кг – 2 дня, → 6,5 мг/кг – 2 дня, → 5 мг/кг – 2 дня, → 4 мг/кг – 2 дня, → 3 мг/кг – 2 дня, → 2 мг/кг – 2 дня, → 1 мг/кг – 2 дня.

Длительность пульс-терапии зависела от тяжести аллергосептического синдрома, динамики системных проявлений и лабораторных показателей. В среднем она составила $19 \pm 1,2$, максимально – 37 дней. Суммарная курсовая доза в среднем равнялась $2165 \pm 122,5$ мг/курс.

В исследовании использовались различные препараты внутривенного иммуноглобулина: пентаглобин, интраглобин, Имбио, Октагам. Средняя доза внутривенного иммуноглобулина составила $0,85 \pm 0,03$ г/кг на курс. Препарат обычно вводился каждый день, реже – через день.

Такие септические проявления, как лихорадка с ознобом, гиперлейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, полиорганная недостаточность в сочетании с серологически подтвержденной бактериальной инфекцией послужили основанием для применения антибиотиков широкого спектра действия. Учитывая, что у всех детей основной группы ранее уже использовалось большое количество традиционных антибиотиков, применялись препараты широкого спектра действия из групп аминогликозидов (амикацин), цефалоспоринов 3–4 поколения (цефтриаксон, цефипим), карбапенемов (имипенем, меропенем). Пути введения антибиотиков были различными – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Длительность курса антибактериальной терапии составляла 7–10 дней, количество курсов – от 1 до 4.

Все пациенты из группы сравнения получали аналогичные основной иммуноглобулины внутривенно в средней курсовой дозе $0,7 \pm 0,02$ г/кг. Помимо лечения внутривенным иммуноглобулином у 40% детей применялась антибактери-

альная терапия макролидами (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин), аминогликозидами (амикацин), цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика системных проявлений. Анализ эффективности разных режимов терапии показал, что в основной группе уже через 1–2 ч после начала первого введения ГК у 95% больных купировались лихорадка и проявления надпочечниковой недостаточности, уменьшалась интенсивность сыпи (рис. 2). В течение 1-й нед лечения начали стихать симптомы васкулита, кардита, пневмонита, полностью купировавшиеся – в среднем через 2,5 нед. Через месяц почти у всех (91%) больных исчезли все тяжелые системные проявления аллергосептического синдрома. Лишь 3 пациентам потребовались более длительная пульс-терапия ГК, продолжение переливания внутривенного иммуноглобулина и повторное применение антибактериальных препаратов. Через месяц от начала терапии у 8 (25%) человек сохранялись лимфаденопатия и умеренная гепатомегалия.

В группе сравнения положительная динамика была значительно более медленной (рис. 3). Лишь к концу 2-й нед снижались выраженность лихорадки, интенсивность высыпаний. Явления миокардита, пневмонита, полисерозита сохранялись в течение 3-х нед. Через месяц от начала лечения у всех больных полностью исчезли лишь такие системные проявления как лихорадка и пневмонит, у некоторых даже через месяц продолжала рецидивировать сыпь. У 1 больного не удалось купировать явления кардита. У всех пациентов по-прежнему имела место лимфаденопатия, у $\frac{3}{4}$ – гепатомегалия, а в $\frac{1}{4}$ случаев – спленомегалия.

Динамика проявлений суставного синдрома. В основной группе у всех больных уже после первого введения метилпреднизолона устранялись артралгии, миалгии, утренняя скованность, восстанавливались функции суставов, у 28 (85%) – к 7 дню терапии купировались экссудативные явления. Несмотря на пульс-терапию у 5 (15%) пациентов сохра-

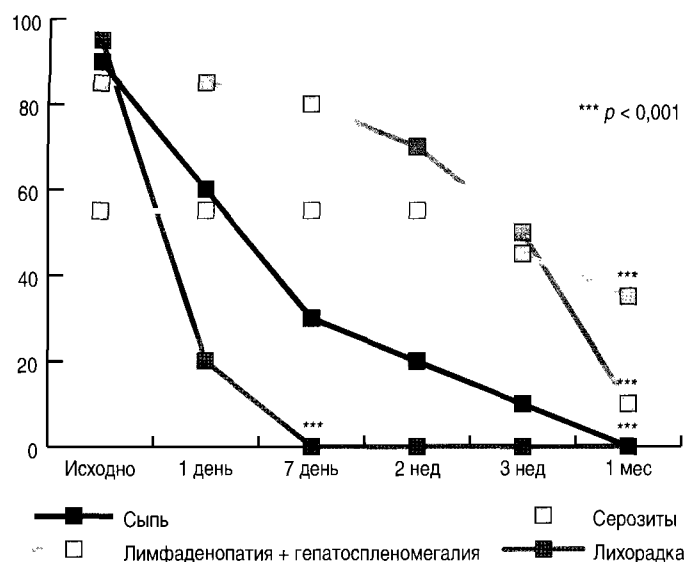


Рис. 2. Эффективность комбинированной терапии (пульс-терапии ГК + ВВИГ + антибиотики).

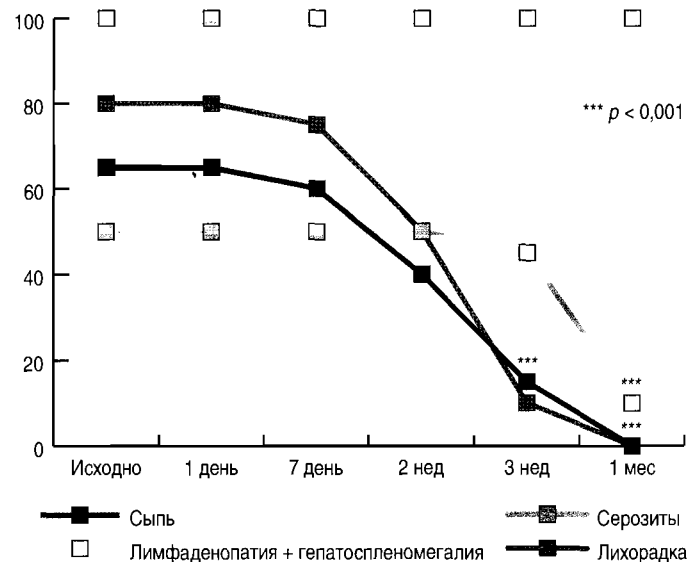


Рис. 3. Эффективность применения ВВИГ в сочетании с антибиотиками.

Таблица 4. Динамика показателей активности у больных, получавших пульс-терапию ГК ($M \pm m$), $n = 33$

Показатель	До пульс-терапии	На 7-й день пульс-терапии	Через 1 мес после пульс-терапии	Через 6 мес после пульс-терапии
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,4 \pm 0,52$	$3,8 \pm 0,6$	$4,05 \pm 0,42$	$4,01 \pm 0,52$
Гемоглобин, г/л	$85,4 \pm 1,58$	$89,9 \pm 1,89$	$112 \pm 1,41^{***}$	$113,5 \pm 1,45$
Лейкоциты, $10^9/л$	$29,2 \pm 2,01$	$19,1 \pm 2,73^{**}$	$8,1 \pm 1,99^{***}$	$9,8 \pm 2,03$
Нейтрофилы, %	$89,1 \pm 3,0$	$80,2 \pm 3,2$	$61,6 \pm 3,4^{***}$	$60,4 \pm 3,1$
Тромбоциты, $10^9/л$	$643 \pm 43,6$	$611 \pm 40,7$	$318 \pm 41,3^{***}$	$301 \pm 43,2$
СОЭ, мм/ч	$61 \pm 3,12$	$49,7 \pm 3,05^{***}$	$19,3 \pm 3,16^{***}$	$20,7 \pm 4,4$
IgM, мг%	$312 \pm 20,1$	—	$297 \pm 24,7^{**}$	$252 \pm 19,8^{**}$
IgG, мг%	$2471 \pm 98,7$	—	$1986 \pm 95,6^{**}$	$1372 \pm 89,5^{***}$

$^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$

ялся активный суставной синдром (из них у одного больного – полиартрит). Через 6 мес наблюдения ремиссия суставного синдрома сохранялась у $2/3$ больных, у $1/3$ пациентов определялись экссудативно-пролиферативные изменения в суставах.

В группе сравнения влияние терапии иммунными глобулинами и антибиотиками на активность суставного синдрома не было столь выраженным. В целом у больных аллергосепсисом артралгии и миалгии, суставной синдром полностью исчезли через месяц от начала лечения. У больных ЮРА суставной синдром продолжал рецидивировать. Через 6 мес ремиссия суставного синдрома была зафиксирована только у 3-х пациентов (15%).

Динамика лабораторных показателей. В основной группе на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном в низких начальных дозах СОЭ достоверно снижалась у 90% больных уже через 7 дней ($p < 0,001$) (табл. 4). Повышение уровня эритроцитов и гемоглобина у большинства пациентов было зафиксировано через 1 мес от начала лечения ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула нормализовались в среднем через 22 дня, концентрация IgG в сыворотке крови – через 2 мес.

В группе сравнения такой быстрой динамики показателей активности процесса не отмечалось (табл. 5). СОЭ достоверно снизилась через месяц от начала терапии, количество лейкоцитов нормализовалось в среднем через 1,5 мес. Динамика иммунологических показателей активности (концентрация IgM, IgG) была сравнима с аналогичной в основной группе.

Через месяц от начала комбинированной терапии у большей части больных (66%) основной группы активность заболевания снизилась до I-ой, у $1/3$ пациентов – до II-ой степени. Лишь у 2 (6%) пациентов сохранялась высокая активность.

Таблица 5. Динамика показателей активности у больных, не получавших пульс-терапию ГК ($M \pm m$), $n = 20$

Показатель	До терапии	На 7-й день терапии	Через 1 мес после терапии	Через 6 мес после терапии
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,8 \pm 0,5$	$3,84 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,42$	$4,1 \pm 0,52$
Гемоглобин, г/л	$96,2 \pm 1,1$	$99,9 \pm 1,9$	$114 \pm 1,31$	$101,5 \pm 1,5$
Лейкоциты, $10^9/л$	$14,7 \pm 1,2^{***}$	$14,1 \pm 1,3$	$9,8 \pm 0,71$	$10,8 \pm 1,03$
Нейтрофилы, %	$74,1 \pm 2,9$	$75,0 \pm 2,8$	$62,7 \pm 2,9$	$63,7 \pm 2,5$
Тромбоциты, $10^9/л$	$491 \pm 33,7$	$407 \pm 31,7$	$236 \pm 39,5$	$211 \pm 34,2$
СОЭ, мм/ч	$54,2 \pm 2,4$	$59,2 \pm 3,1$	$24,4 \pm 2,9^{***}$	$36,7 \pm 4,4$
IgM, мг%	$279 \pm 14,0$	—	$216 \pm 20,1$	$198 \pm 11,2$
IgG, мг%	1959 ± 302	—	1595 ± 138	$1372 \pm 189,5$

$^{***}p < 0,001$

Через 6 наблюдения у 86% больных сохранялись отличный и хороший результаты лечения: у 19 (58%) детей наблюдалась клиничко-лабораторная ремиссия, у 10 (31%) активность заболевания соответствовала I-ой, у 3 (9%) – II-ой степени. Лишь у 1 больного заболевание по-прежнему протекало с высокой степенью активности.

В группе сравнения положительная динамика не была столь выраженной. Через 1 мес от начала терапии активность заболевания снизилась до I-ой степени лишь у 6 (30%) больных, у 11 (55%) пациентов активность процесса стала соответствовать II-ой степени, у 3 (15%) – активность сохранялась высокой. Полная клиничко-лабораторная ремиссия через 6 мес наблюдалась лишь у 2 (10%) больных. У 1 пациента степень активности процесса оставалась высокой, эффекта от введения внутривенного иммуноглобулина отмечено не было. У 11 (55%) пациентов активность заболевания соответствовала второй степени.

В группе больных, получавших пульс-терапию ГК, 8 (24%) пациентам в среднем через 3,2 мес потребовались повторные курсы комбинированной терапии по разработанной нами схеме. Среди них было 3 пациента с системной формой ЮРА, 5 – с аллергосепсисом. Однако повторные обострения у 7 из 8 больных протекали менее агрессивно. Ведущими симптомами были лихорадка, чаще субфебрильная, аллергическая сыпь, умеренно выраженные проявления интоксикации и надпочечниковой недостаточности, без поражения внутренних органов. Лишь у 1 больного рецидив, помимо перечисленных симптомов, протекал с миоперикардитом и гепатоспленомегалией. Во всех случаях повторная пульс-терапия ГК в сочетании с внутривенным иммуноглобулином и антибактериальными препаратами купировала обострение аллергосептического синдрома и позволяла снизить активность заболевания.

Влияние пульс-терапии ГК на сопутствующее лечение. Пульс-терапия по предложенной схеме в сочетании с внутривенным иммуноглобулином и антибактериальными препаратами изменила также и отношение к НПВП и внутрисуставным введениям ГК.

В качестве жаропонижающих и обезболивающих средств НПВП использовались у большинства пациентов как основной, так и группы сравнения. Однако длительность их применения в основной группе была почти в 4 раза меньшей ($5,9 \pm 0,8$ дней), чем в группе сравнения ($19,1 \pm 1,19$ дней, $p < 0,001$). Это представляется важным, так как НПВП не безопасны при тяжелых системных проявлениях ЮРА, они могут спровоцировать развитие синдрома активации макрофагов (Leeman et al., 2003), а также оказывать негативное влияние на слизистую оболочку желудка, систем кроветворения и мочеиспускания.

Локальная терапия не понадобилась 85% больных основной группы, так как у них уже к 7 дню терапии купировались экссудативные явления в суставах. Сохранившийся у 3 (15%), несмотря на пульс-терапию, пациентов активный суставной синдром явился основанием для проведения внутрисуставных инъекций пролонгированных стероидов.

В группе сравнения значительно чаще (18 (90%) больным с активным синовитом) применялось внутрисуставное введение ГК (метилпреднизолон, бетаметазон), в среднем $7,4 \pm 0,65$ (от 1 до 12) инъекций в мес. После внутрисуставных инъекций ГК (через месяц от их начала) генерализованный артрит продолжал рецидивировать у 2 (10%) пациентов. Лишь у 4 (20%)

больных через месяц лечения не отмечалось признаков активности суставного процесса (боли, экссудация). Известно, что частое интраартикулярное введение ГК не безразлично: оно приводит к усугублению периартикулярного остеопороза, развитию гормонозависимости, усиливает деградацию хряща, повышает риск развития инфекционных осложнений.

Комбинированная терапия по разработанной нами схеме позволила избежать назначения преднизолона всем больным, не получавшим его перед ее началом. Из числа детей, получавших преднизолон, двоим в течение 6 мес после проведенного лечения преднизолон был полностью отменен, а 9 (29%) пациентам начато снижение дозы препарата. Лишь 1 больному преднизолон был назначен, но его доза составила всего 0,2 мг/кг в сут.

В группе сравнения на фоне переливания внутривенного иммуноглобулина 1 больному в течение 6 мес удалось отменить ГК для перорального приема, 5 (25%) – начато снижение дозы преднизолона, 5 (15%) детей продолжали получать ГК в той же дозе. Одному больному доза преднизолона была увеличена в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, двум она была повышена, до 15 мг/сут (0,83 мг/кг/сут) и до 10 мг/сут (0,45 мг/кг/сут) соответственно.

Побочные реакции, связанные с пульс-терапией ГК в нашем исследовании наблюдались редко и были нетяжелыми. Так, у 4 больных после переливания метилпреднизолона отмечалась гиперемия лица, у 2 больных изменение вкуса. Эти явления были выражены незначительно, быстро самостоятельно купировались и не требовали отмены препарата. У детей, получавших глюкокортикоиды внутривенно более 3 нед, отмечалось легкое ожирение по кушингоидному типу. Однако проявления синдрома Кушинга быстро исчезали после окончания курса пульс-терапии и также не требовали прекращения лечения.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Пульс-терапия метилпреднизолоном в начальных дозах 5–15 мг/кг/введение с постепенным снижением дозы препарата в сочетании с внутривенным иммуноглобулином, антибактериальными препаратами широкого спектра действия достоверно более эффективна, чем терапия внутривенным иммуноглобулином в сочетании с антибиотиками и внутрисуставным введением ГК. Комбинированная терапия по разработанной нами схеме позволяет добиться ремиссии опасных для жизни системных проявлений в значительно более ранние сроки, чем применение внутривенного иммуноглобулина в сочетании с антибиотиками и внутрисуставным введением ГК. Она ликвидирует лихорадочный синдром и сыпь в течение 1-й нед лечения, полисерозит, кардит, пневмонит – через 2,5 нед, лимфаденопатию и гепатоспленомегалию – через месяц.

2. Комбинированная терапия способствует статистически значимому снижению СОЭ ($p < 0,001$) через неделю и других лабораторных показателей активности, нормализацию через месяц после начала лечения.

3. Разработанная нами схема комбинированной терапии статистически более значимо влияет на активность суставного синдрома, чем применение внутривенного иммуноглобулина и антибиотиков. Она купирует суставной синдром у всех больных с аллергосепсисом и у большинства (85%) пациентов с системным ЮРА.

4. Внутривенное введение метилпреднизолона по разработанной схеме в сочетании с ВВИГ и антибиотиками является эффективной альтернативой пероральному применению преднизолона у больных с аллергосепсисом Висслера–Фанкони и тяжелыми вариантами ювенильного ревматоидного артрита с опасными для жизни системными проявлениями.

5. Пульс-терапия ГК с постепенным снижением дозы может использоваться как заместительная терапия у больных, получающих или получавших перорально преднизолон в анамнезе, с тяжелым синдромом отмены. Внутривенное введение метилпреднизолона уже в течение 1–2 ч купирует проявления острой надпочечниковой недостаточности.

6. Быстрое терапевтическое воздействие пульс-терапии метилпреднизолоном на лихорадочный и суставной синдромы способствует статистически значимому сокращению дозы и длительности приема жаропонижающих средств и НПВП, а также количества введений и доз ГК, что обеспечивает снижение вероятности развития их тяжелых побочных эффектов.

7. Постепенное снижение дозы ГК для внутривенного введения позволяет преодолеть гормонозависимость с одной стороны и является «терапевтическим мостом» для более благоприятного действия внутривенного иммуноглобулина и иммунодепрессантов с другой.

Литература

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия Аутоиммунные заболевания №5. М., 2002; 127.
2. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998; 160.
3. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни М., 1997.
4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Глюкокортикоиды в терапии ревматоидного артрита. Росс. ревм. 1999; (1): 8–16.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(1): 55–7.
6. Arvidson N.G., Gudbjornsson B., Larson A., Hilgren R. The time of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. Ibid 1997; 56: 27–31.
7. Morand E. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. Curr Opin Rheum 1997; 9: 200–5.
8. Lukert B.P., Raisz I.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Int Med 1990; 112: 352–64.
9. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., 1996; 345.
10. Ferriani V.P.L., Carvalho L.M., Zeppone S.C. et al. Intravenous puls cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. XIV EULAR Congr. Rheumatol., Glasgow 6–11 June, 1999; (abst)1376: 340.
11. Shaikov A.V., Maximov A.A., Speransky A.L. et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis preliminary results of a longterm study. J Rheumatol 1992; 19: 612–6.
12. Wallace C.A., Sherry D.D. Trial of intravenous puls cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1997; 40: 1852–5.
13. Oshima H. Mechanisms of the molecular action of glucocorticoids. Jap J Rheumat 1997; 7: 1–12.