

А. Таран, А. Остафійчук

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця
Центральний госпіталь МВС
України, м. Київ*

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПУЛЬС-ТЕРАПІЇ ПРИ ДЕЯКИХ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (на прикладі клінічних випадків)

Резюме

У статті наведено сучасні літературні дані та власні спостереження щодо використання пульс-терапії при деяких аутоімунних захворюваннях. Наголошується на важливості її раннього застосування в таких пацієнтів для запобігання розвитку уражень органів-мішеней і досягнення стійкої ремісії.

Ключові слова

Пульс-терапія, глюкокортикоїди, аутоімунні захворювання, метилпреднізолон.

Протягом останніх 15-20 років значно змінилися підходи до глюкокортикоїдної терапії (ГКТ) та її тактика при ревматичних й інших хворобах.

За відсутності ураження життєвоважливих органів і систем або прогностично несприятливих проявів хвороби залежно від нозології добрий клінічний ефект може бути досягнутий призначенням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і/або протималярійних засобів, сульфосалазину, метотрексату. Якщо у хворих при таких комбінаціях утримується симптоматика, то обґрунтованим є призначення глюкокортикоїдів (ГК), при чому слід починати з низьких доз ГК (15-30 мг/добу преднізолону або 12-24 мг метилпреднізолону, або еквівалентні дози інших ГК).

Зовсім протилежна тактика, якщо до патологічного процесу залучаються життєвоважливі органи і системи або хвороба має прогностично несприятливі прояви. Наприклад, при тяжких алергічних реакціях, шоківих станах різного походження, тромбоцитопенічних кризах, тяжкій гемолітичній або аутоімунній анемії, тяжких перикардитах або міокардитах, ураженні ЦНС, пульмонітах, коронаритах, швидкопрогресуючих або стероїдчутливих гломерулонефритах терапією вибору нерідко є призначення високих або дуже високих доз ГК (перорально або внутрішньовенно залежно від конкретної клінічної ситуації) [1].

Пульс-терапія (ПТ, від англ. pulse – поштовх, удар) з'явилась у клінічній практиці в середині 70-х років ХХ століття. Найбільше поширення вона одержала в медицині критичних станів – септичний шок, астматичний статус, набряк Квінке, набряк мозку, синдром Лайєла тощо. Стандартним

вважається використання ПТ для профілактики відторгнення трансплантата. Саме успішне використання ПТ у хворих із кризом відторгнення, в основі якого лежить цілий ряд імунних порушень, стало основою для використання ПТ у пацієнтів з аутоімунними ревматичними захворюваннями [2, 5, 7].

Перше повідомлення про внутрішньовенне використання високої дози кортикостероїдів з'явилося в 1969 році, коли вона була використана для успішного запобігання відторгненню ниркового алотрансплантата [7]. У 1976 році E.S. Cathcartetal і співав. повідомили про позитивний ефект внутрішньовенних інфузій надвисоких доз метилпреднізолону, зазначених як пульс-терапія, у 7 хворих із вовчаковим гломерулонефритом, який перебігав зі швидким погіршенням ниркової функції [1, 7]. Однак, ще в 1971 році G.H. Neild і H.A. Lee опублікували повідомлення про використання пульс-терапії 6-метилпреднізолоном для лікування хворого на вузликосий періартеріїт [6].

Патофізіологічним обґрунтуванням для використання ударних доз ГК є їх здатність активно взаємодіяти з системою імунітету і пригнічувати запальні реакції. З усіх протизапальних препаратів лише ГК діють на більшість відомих цитокінів (або пригнічують синтез, або блокують активність прозапальних цитокінів, або навпаки підвищують активність протизапальних цитокінів). Завдяки цим взаємодіям і впливу на інші чинники, які відіграють суттєву роль у патогенезі ревматичних захворювань, ГК є найбільш універсальними протизапальними препаратами і займають надзвичайно важливе місце в ревматології [8, 9].

Сьогодні препаратом вибору є 6-метилпреднізолон (МП), який володіє потужним протизапальним та імуномодельючим ефектами. МП менше за інші ГК здатен пригнічувати вісь «гіпоталамус-

гіпофіз-наднарники» і рідше викликає побічні ефекти, пов'язані з мінералокортикоїдним механізмом дії. «Класичною» методикою проведення ПТ є внутрішньовенне введення МП щоденно протягом трьох послідовних днів [3, 4, 5].

У багатьох повідомленнях, присвячених неконтрольованим дослідженням ефективності пульс-терапії МП при гострих тяжких клінічних проявах ревматичних захворювань і васкулітів, відмічається сприятлива динаміка клінічної картини під впливом такого лікувального режиму. В поодиноких контрольованих дослідженнях, які включали невелику кількість хворих, не виявлено особливих переваг (або переваги були короткочасні) порівняно з традиційною ГКТ.

Безперечно виправданим є використання ПТ метилпреднізолоном при різних захворюваннях і патологічних станах, коли ГКТ показана для швидкого усунення (або зменшення) життєвонебезпечних проявів [1].

Переважаюча кількість лікарів терапевтичних спеціальностей не лише не застосовувала за свою довгу лікарську практику цього ефективного методу лікування, але й не знайома з методикою, показаннями до неї, терапевтичними можливостями швидкого пригнічення аутоімунної агресії.

До клінік Центрального госпіталю МВС України та Головного госпіталю МО України госпіталізують пацієнтів із різних регіонів нашої держави, інколи з інших країн, завдяки чому ми змогли спостерігати і лікувати за останнє десятиліття ряд досить рідкісних і важких захворювань, таких як хвороба Стіла дорослих, вузликовий поліартеріїт, поліміозит з атипичним перебігом, гострий дерматоміозит, важкі ускладнені форми міокардиту, ревматоїдний поліартрит із високою активністю процесу, гломерулонефрит із нефротичним синдромом, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, синдром Гудпасчера тощо.

Діагноз захворювання уточнювався або встановлювався в більшості випадків вперше в нашій клініці, незважаючи на те, що у хворих був досить довгий анамнез захворювання – понад 2-3 місяці.

Не вдаючись до подробиць діагностики, наведемо кілька прикладів успішної ПТ при аутоімунних процесах.

Клінічний випадок 1. Хвора А.І.Р., 30 років, мешканка м. Навої (Узбекистан), госпіталізована до терапевтичної клініки 22.07.2005 р. зі скаргами на масивні набряки всього тіла, зменшення діурезу, задишку при незначному фізичному навантаженні. В останні дні перед надходженням підвищилася температура тіла до 38 °С, виник кашель. З анамнезу відомо, що в лютому того ж року перехворіла на ГРВІ, у квітні оперована з приводу панарицію великого пальця лівої ноги, оперативне втручання ускладнилося гострим тромбофлебітом підшкірних вен. У травні (через місяць) стала відзначати появу набряків на нижніх кінцівках, обстежилася в поліклініці в Навої, Ташкенті, проводилося лікування сечогінними та серцевими глікозидами – без ефекту, набряки на-

ростали. Необхідно відзначити, що хворій жодного разу не був проведений аналіз сечі. Об'єктивне обстеження: зріст – 165 см, вага – 85 кг, пульс – 90 ударів за 1 хв., АТ – 110/70 мм рт.ст. Анасарка, асцит, гідроторакс, гідроперикард. Після лабораторного дослідження виявлено повний нефротичний синдром: добова протеїнурія – 18-20 г, осад сечі – поодинокі лейкоцити, циліндри; загальний білок крові – 36 г/л, А/Г-коефіцієнт – 0,3, загальний холестерин – 8,7 ммоль/л; помірна анемія, ШОЕ – 48 мм/год, підвищений рівень імуноглобуліну G, С-реактивного протеїну, фібрिनотену. При клінічному і рентгенологічному обстеженні виявлена правобічна нижньодольова пневмонія.

Був виставлений діагноз з урахуванням досить короткого анамнезу (2-3 місяці): «Гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром, зтяжний перебіг. Ускладнення: анасарка, гідроперикард, правобічна нижньодольова пневмонія». Розпочато лікування: антибіотики широкого спектру, сечогінні – верошпірон, фуросемід, внутрішньовенно альбумін, рефортан, фраксипарин по 0,6 п/ш. Після зниження температури антибіотики відмінені, досягнутий діурез 2-2,5 л/добу, значно зменшилися набряки. Враховуючи молодий вік хворої і стабільно високу протеїнурію, розпочато патогенетичне лікування комбінацією метилпреднізолону в дозі 80 мг на добу з пульс-терапією циклофосфаном у дозі 1000 мг внутрішньовенно 1 раз на місяць. Перший сеанс 07.08.2003 р. хвора перенесла добре, після чого дозу метилпреднізолону зменшили наполовину. Пацієнтка продовжувала терапію амбулаторно: метилпреднізолон – 40 мг на добу, циклофосфан повторно введений 8.09.2003 р. Через місяць стан хворої покращився: протеїнурія знизилася до 6-8 г/добу, значно зменшилися набряки.

06.10.2003 р. введена чергова доза циклофосфану внутрішньовенно. Незважаючи на задовільний стан пацієнтки, зберігалися фізикальні та рентгенологічні зміни в правій легені.

12.10.2005 р. у хворой розвинулися симптоми тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – різкий біль в грудній клітці, задишка, колапс. Після короткого курсу терапії в реанімаційному відділенні (антикоагулянти, дилтіазем, кисень, протишокова терапія) 20.10.2005 р. проведена доплерокардіографія: тиск в легеневій артерії – 100 мм рт.ст, виявлений щільний тромб у правій загальній клубовій вені.

22.10.2005 р. проведена комп'ютерна томографія легень із контрастуванням судин. Були виявлені ателектази S₉, S₁₀ лівої легені, запальна інфільтрація S₃, S₆, S₉, S₁₀ лівої і S₃, S₄, S₆, S₉, S₁₀ правої легені, у лівій гілці легеневої артерії виявлено тромб, який перекривав просвіт і поширювався на верхньодольову артерію на 15 мм.

29.10.2005 р. проведена тромбоектомія торакальним доступом, післяопераційний період перебігав без ускладнень, тиск в легеневій артерії знизився до 30 мм рт.ст. Після виписки з хірургічної клініки у хворой зберігалася протеїнурія в межах 1-2 г/добу, дозу метилпреднізолону знизили до 20 мг.

Подальше лікування проводилося амбулаторно за місцем проживання за вищепризначеною схемою: введення циклофосфану в/в по 1000 мг раз на місяць, усього проведено 8 вливань, доза метилпреднізолону повільно східчасто знижувалася до травня 2006 р. У червні 2007 р. обстежена в Києві: аналізи сечі та крові – у нормі, функція нирок – нормальна, тиск у легеневій артерії – 20 мм рт.ст. У пацієнтки знята група інвалідності.

Розглядаючи цей випадок, ретроспективно можна відзначити ряд недоліків у веденні хворої – відміна антикоагулянтів на тлі гіперкоагуляції при наявності прихованого флеботромбозу клубової вени, що спровокувало емболізацію дрібних гілок легеневої артерії з подальшим розвитком тромбінфарктної пневмонії, яка була розцінена як банальна госпітальна пневмонія, а потім запідозрений специфічний процес. Діагностика масивної ТЕЛА, що розвинулась у подальшому, була утруднена через шоківий стан пацієнтки та недостатню діагностичну базу госпіталю.

Проте цей приклад показує можливості сучасного лікування як нефротичного варіанту гломерулонефриту, так і його ускладнень – інфекційних і тромбоемболічних, які в минулому часто служили причиною смерті подібної категорії хворих.

Клінічний випадок 2. Хворий З.В.І., 23 роки, військовослужбовець, поступив до терапевтичного відділення 15.09.2004 р. з високою лихоманкою, яка спостерігалася в пацієнта протягом 2 тижнів. Захворювання дебютувало як ГРВІ, лікувався вдома жарознижуючими препаратами, потім – антибіотиками, проте стан не поліпшувався. Скаржився на жар, підвищення температури до 39 °С, біль у великих суглобах, м'язах, періодичні висипання на шкірі (розцінюємо як алергія на медикаменти), різку слабкість.

Об'єктивно: пацієнт атлетичної статури, спортсмен, зріст – 190 см, вага – 90 кг, t – 39 °С, шкіра червоного кольору, суглоби не змінені, пальпація м'язів і суглобів безболісна, пульс – 110 ударів за хвилину, ритмічний, АТ – 115/80 мм рт.ст. Тони серця ритмічні, шумів немає. Над легеньми – везикулярне дихання, органи черевної порожнини – без патології. В аналізі крові: лейкоцитоз – $25 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерний зсув, еозинофіли – 8%, ШОЕ – 40 мм/год., аналіз сечі – без патології, біохімічний аналіз крові – без патології. УЗД органів черевної порожнини, ЕхоКГ не виявили патології. Хворому проведений забір крові на стерильність, гемокультуру.

Виставлений діагноз сепсису, розпочата масивна антибактеріальна та дезінтоксикаційна терапія, через 3 дні (у зв'язку з її неефективністю) проведена зміна антибіотика цефалоспоринової групи на імipенем (тієнам), проте стан хворого не поліпшувався, лейкоцитоз зріс до $35 \times 10^9/\text{л}$, з'явилася задишка, невеликі плямисті висипання на шкірі обличчя. Ще на тлі лікування антибіотиками на 5-й день госпіталізації нами було висловлено припущення про неінфекційний генез захворювання, запропоновано повністю змінити тактику терапії, відмінивши антибіотики.

При виключенні інфекційного процесу, що завжди важко через стереотип мислення і відсутність характерних ознак системних захворювань, діагноз даного хворого чітко укладався в критерії хвороби Стілла дорослих: великі – лихоманка (39 °С) більше 1 тижня, артралгії, макулярний висип, гранулоцитарний лейкоцитоз. З малих критеріїв був виражений фарингіт. Через 7 днів від початку лікування і 4-денного застосування тієнаму отриманий негативний результат посіву крові, антибіотики були відмінені, призначена мініпульс-терапія метилпреднізолоном 250 мг внутрішньовенно три дні поспіль, після чого стан хворого значно покращився. Різко знизилася температура, зникли міалгії та артралгії, став знижуватися лейкоцитоз, ШОЕ.

Пацієнту було призначено метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг внутрішньо, що з урахуванням маси тіла склало 90 мг, і базисна терапія метотрексатом 25 мг на тиждень. Хворий виписаний зі стаціонару через місяць у стані повної ремісії.

Через 4 місяці на тлі ступінчастого зниження дози стероїдів хворий припинив прийом преднізолону через побічну дію – кушингоїдні прояви, також перестав приймати і метотрексат. Після цього при черговому відвідуванні клініки відзначений рецидив захворювання, що проявився поверненням лихоманки до 38 °С, збільшенням лейкоцитозу. Хворому суворо вказано на необхідність чіткого виконання призначень, продовжено лікування на рівні перерваної дози – 32 мг метилпреднізолону на добу і 15 мг метотрексату на тиждень. Протягом наступних 7 місяців рецидивів не спостерігалось. У вересні 2005 р. на контрольному огляді стан пацієнта був добрим, він працював, відновив тренування, аналіз крові – в нормі, доза метилпреднізолону (4 мг на день) була знижена до 2 мг і скасована, продовжував приймати метотрексат 15 мг на тиждень протягом 2-х місяців, через 2 місяці доза була по-слідовно знижена до 5-10 мг на тиждень і через 6 місяців метотрексат відмінений. До теперішнього часу зберігається ремісія.

Клінічний випадок 3. Хворий З.А.Н., 45 років, поступив до кардіологічного відділення 9.06.2005 р., направлений для уточнення діагнозу і лікування. Захворювання почалося в березні 2005 р., дебютувало гострим артритом колінних і ліктьових суглобів, високою лихоманкою, підвищенням ШОЕ, гострофазових показників, надалі зберігалися поліартралгії, лікувався НПЗП без ефекту. У ревматологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні встановлено діагноз: «Анкилозивний спондилоартрит, III ступінь активності, «септичний» (?) варіант, ФНС I ст. Призначено преднізолон 40 мг на добу і сульфасалазин 3 г на добу. Через місяць на тлі прийому даних препаратів стан хворого продовжував погіршуватися, зберігалася висока лихоманка до 38,5 °С, пацієнт втрачав вагу, виявлена мультиформна еритема шкіри тулуба і кінцівок, зберігалися високі ступені гострофазових показників, температура тіла підвищувалася до 39,5 °С. При цьому ані симптомів сакроілеїту або ознак ураження суглобів хребта

не спостерігалось, всі функціональні проби хворий виконував у повному обсязі. Помилковий діагноз анкілозивного спондилоартриту було нами знято і встановлено діагноз хвороби Стілла дорослих та, враховуючи неефективність тривалої попередньої терапії преднізолоном у дозі 40 мг і сульфасалазином, призначена доза метилпреднізолону внутрішньовенно по 500 мг і циклофосфану по 1000 мг через день. Після двох сеансів у пацієнта знизилася температура до нормальних значень, зникли явища поліартриту та артралгій, зник шкірний висип. Гострофазові показники почали знижуватися. Після трьох днів спостереження і прийому 60 мг метилпреднізолону в таблетках вирішено не проводити наступні сеанси пульс-терапії, як базисна терапія призначений метотрексат 15 мг на тиждень. Хворий виписаний 15.07.2005 р. у задовільному стані, нормалізувалися аналізи крові – ШОЕ, гострофазові показники, рекомендовано поступове зменшення дози метипреду і постійний прийом метотрексату, контрольне обстеження через 4 місяці.

У даному випадку помилкове трактування симптоматики – міалгій і «скутості» в ділянці шиї – призвели до хибного діагнозу: «Анкілозивний спондилоартрит, III ступінь активності». Але при хворобі Бехтерева не спостерігається настільки висока лихоманка, тим більше «септичного» варіанту перебігу, у той же час лікування для такої активності процесу було явно неадекватним.

У наступні роки ми призначали ПТ якомога раніше від моменту встановлення діагнозу аутоімунного захворювання – так лікували вузликовий періартеріт (2 випадки), ще три випадки хвороби Стілла дорослих, гострий дерматоміозит (усі – молоді військовослужбовці).

Ніяких ускладнень терапії дозами циклофосфану 1000 мг в/в та метилпреднізолону 500-1000 мг

в/в ми не спостерігали. Застосовували запобіжні засоби – інгібітори протонної помпи.

Дані приклади демонструють, що у виборі методу проведення ПТ: щодня або через день, через 2 дні, введення циклофосфану 1 раз на місяць, поєднання цитостатиків із кортикостероїдами або введення їх ізольовано, має значення як активність процесу, його тривалість, стан хворого, лабораторні показники імунологічної активності, а також інтуїція та досвід лікаря. Стандартного підходу в дозах, поєднаннях, кратності введення бути не може.

Рекомендуємо призначати ПТ зі швидким підключенням «базисного» лікування в якомога більш ранні терміни від початку захворювання, особливо за наявності високих ступенів активності, полісиндромності (системності) захворювання. Проводити ПТ слід до пригнічення ознак імунного запалення: нормалізації температури, зниження тахікардії, задишки, явищ шкірного васкуліту, артритів, енцефаліту. Зазвичай достатньо 2-3-х сеансів при вузликовому поліартеріїті, синдромі Стілла. При нефротичному варіанті гломеруло-нефриту краще зарекомендувала себе схема введення циклофосфану по 1000 мг в/в один раз на місяць протягом 8-12 місяців до досягнення стійкої ремісії. Швидкого ефекту, тобто трансформації нефротичного синдрому в сечовий або повної ремісії, при цьому не спостерігається, але віддалені результати, як правило, непогані.

У зв'язку з наведеним матеріалом, можемо зробити висновок, що необхідне проведення великих контрольованих досліджень для оцінки як безпосередніх, так і віддалених результатів пульс-терапії МП при захворюваннях із різною активністю перебігу та залученням до патологічного процесу різних органів і різною тяжкістю їх уражень.

Список використаної літератури

1. Дядык А.И. Глюкокортикоидная терапия в клинической практике [Текст] / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая // *Новости медицины и фармации*. - 2010. - №6 (312). - С.16-19.
2. *Клінічна нефрологія* [Текст] / за ред. Л.А. Пирого. - К.: Здоров'я, 2004. - 526 с.
3. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний* [Текст] / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. - М.: Литтерра, 2007. - 448 с.
4. *Ревматичні хвороби та синдроми* [Текст] / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. - К.: «Книга плюс», 2006. - 680 с.
5. Соловьев С.К. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний [Текст] / С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, А.В. Торгашина // *Русский медицинский журнал*. - 2010. - №11. - С. 748-751.
6. Шилкина Н.П. Пульс-терапия 6-метилпреднизолоном при системных васкулитах [Текст] / Н.П. Шилкина, А.А. Баранов // *Лечащий врач*. - 2003. - №1. - С. 20-23.
7. Sinha A. Pulse steroid therapy [Text] / A. Sinha, A. Bagga // *Indian J. Pediatr.* - 2008. - Vol. 75. - P. 1057-1066.
8. *The effects of pulse methylprednisolone on inflammatory mediators in peripheral blood, synovial fluid, and synovial membrane in rheumatoid arthritis* [Text] / D.R. Haynes, S. Triantafillou, P.P. Youssef [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 1997. - Vol. 40. - P. 1400-1408.
9. *The effects of pulse methylprednisolone on matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in rheumatoid arthritis* [Text] / P. Wong, C. Cuello, J.V. Bertouch [et al.] // *Rheumatology*. - 2000. - Vol. 39. - P. 1067-1073.

Надійшла до редакції 16.04.2014

EXPERIENCE OF USE OF PULSE THERAPY APPLICATION FOR SOME AUTOIMMUNE DISEASES (MEDICAL CASES)

A. Taran, A. Ostafiichuk

Summary

The article presents the contemporary literature data and own observations about the use of pulse therapy for some autoimmune diseases. It is emphasized the importance of its early use in these patients for prevention of the target organ damage and achievement of stable remission.

Keywords: pulse therapy, glucocorticoids, autoimmune diseases, methylprednisolone.