

Vol. 2. Issue 3 September 2023

# MedUnion



ISSN-2181-3183

УДК: 616.5-002.525.2-08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Хамраева Н.А.<sup>1</sup>, Рахимова М.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт

<sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия

Ташкент, Узбекистан

### Аннотация

---

В работе проводилось обследование и лечение 30 больных с системной красной волчанкой (СКВ). Всем больным была проведена синхронная интенсивная терапия (СИТ), включавшая трехкратное проведение плазмафереза (ПФ) с удалением 40-60 мл плазмы на кг веса больного с интервалом 4-5 дней. После каждого ПФ внутривенно капельно в течение 45 минут вводился 1,0 МП, а после второго – дополнительно добавлялся 1,0 ЦФ. Доза перорального преднизолона не превышала 40 мг/сут. На втором этапе ежемесячно вводился только 1,0 ЦФ. Значительно снизилась частота эритемы в форме «бабочки», стоматита, энантемы и волчаночного хейлита, отекающего синдрома. Полностью регрессировал легочный процесс, лихорадка, лимфаденопатия, стабилизировался вес тела, реже определялся полисерозит, артрит. Уже к концу 1 месяца лечения нормализовались лабораторные показатели: анемия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, СОЭ. Через 6 месяцев и 1 год у большинства больных достигнута медикаментозно-индуцированная стабилизация процесса.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, нейролюпус, синхронная интенсивная терапия.

### Abstract

---

The work was carried out examination and treatment of 30 patients with systemic lupus erythematosus (SLE). All patients underwent synchronous intensive therapy (SIT), which included a three-fold plasmapheresis (PF) with removal of 40-60 ml of plasma per kg of patient weight at intervals of 4-5 days. After each PF intravenously over 45 minutes was administered 1.0 MP, and after the second - more added 1.0 cyclophosphamide. The dose of oral prednisolone should not exceed 40 mg / day. In the second phase was introduced on a monthly basis only 1.0 cyclophosphamide. Significantly decreased the frequency of erythema in the form of "butterfly", stomatitis, cheilitis enantemy and lupus, edema syndrome. Completely regressed pulmonary process, fever, lymphadenopathy, stabilized body weight, less defined polyserositis, arthritis. By the end of 1 month of treatment were normalized laboratory parameters: anemia, leukopenia, hypergammaglobulinemia, ESR. After 6 months and 1 year in most patients achieved stabilization of drug-induced process.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, neyrolyupus, synchronous intensive care.

### Хулоса

Тизимли кизил югурик билан 30 нафар беморни текширув ва даво муолажалари утказилди. Барча беморга синхрон интенсив терапия (СИТ), уч марта плазмаферез хар 4-5 кунда бемордан 40-60 мл/кг плазма олиб ташланди. Хар бир плазмаферездан сунг 45 минут давомиди 1,0 метилпреднизолон томчилаб юборилди, иккинчи муолажадан кейин кушимча 1,0 циклофосфан тавсия килинди. Преднизолон ичишга суткада 40 мг.дан ошмади. Иккинчи боскичда хар ойда 1,0 ЦФ юборилди. «Капалак» шаклидаги эритема, стоматит, энантима ва хейлет, шиш синдроми сезиларли даражада камайди. Упка жараёни, иситма, лимфаденопатия тулик яхшиланганлиги, тана массаси нормаллашганлиги, полисерозит ва артрит камайганлиги кузатилди. Даволашнинг биринчи охирида лаборатор курсаткичлар нормаллашди: анемия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, ЭЧТ. 6 ой ва 1 йилдан сунг купчилик беморларда жараен стабиллашган.

**Калит сузлар:** тизимли кизил югурик, нефрит, нейролюпус, синхрон интенсив терапия.

**Актуальность:** Существенный прогресс в лечении СКВ принесло внедрение интенсивных программ терапии заболевания. По данным Института ревматологии РАМН при проведении «пульс терапии» (ПТ) метилпреднизолоном (МП) 5-летняя выживаемость возросла до 77%, а 10-летняя составила 68%. При использовании синхронной интенсивной терапии (СИТ) 5- и 10-летняя выживаемость достигла 89 и 78% соответственно, даже у больных СКВ с

неблагоприятным жизненным прогнозом [5, 6, 18, 19].

В настоящее время СИТ является наиболее перспективным методом лечения тяжелых случаев СКВ, однако остается актуальным вопрос о показаниях к столь агрессивной терапии. Наметилась тенденция более раннего назначения СИТ при волчаночном нефрите (ВН) и нейролюпусе, что позволяет предотвратить переход заболевания в более тяжелый класс и увеличивает продолжительность жизни больных [1, 3,

4, 8, 12]. Существуют различные вариации 2-го этапа СИТ: ежемесячное проведение ПТ циклофосфаном (ЦФ) или через 3 месяца – ПТ мегадозами МП и ЦФ после сеанса плазмафереза (ПФ).

**Цель исследования:** Оценить эффективность пульс терапии у больных СКВ на основании комплекса клинико-лабораторных и иммунных исследований.

**Материал и методы.** Основу исследования составили результаты наблюдения 30 больных СКВ, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении. Для диагностики использовались критерии Американской ревматологической Ассоциации (1990) [7,10]. Вариант течения и степень активности СКВ определялись согласно классификации В.А. Насоновой (1989). Средний возраст составил  $29,1 \pm 3,4$  года, длительность заболевания равнялась  $6,7 \pm 2,4$  года. Диагноз СКВ был выставлен через месяц от начала заболевания у 33,3% больных, спустя 6 месяцев - 53,3%. У 4 пациентов СКВ дебютировала в возрасте 8-14 лет. В наблюдениях наиболее часто встречался кожный и суставной синдромы в различных сочетаниях. Поражение кожи при СКВ протекает в виде высыпаний: по типу «бабочки» (56%), множественными быстротечными высыпаниями (36%) и хроническими множественными полиморфными высыпаниями (76%). Суставной синдром был обнаружен у 24 (80,0%) больных. Мочевой синдром у большинства больных СКВ характеризовался умеренной протеинурией (73,3%), умеренной гематурией (63,3%) и лейкоцитурией (66,6%). В 36,6% случаев люпус-нефрит проявлялся остроснефритическим

синдромом, у остальных 18 (63,3%) больных умеренным хроническим нефритическим синдромом. Поражение ЦНС определялось на основании изучения неврологического статуса по общепринятой методике. Для объективизации нейролюпуса использовали электроэнцефалографию (ЭЭГ) [3,10]. Критериями общемозговых изменений по ЭЭГ считали наличие полиритмичной полиморфной активности, нарушение нормального топического распределения основных ритмов ЭЭГ и их амплитудных взаимоотношений, диффузные патологические колебания [2,3,6,7,8]. По тяжести общемозговые изменения делились на 3 степени: легкие, умеренные и грубые. Первый этап СИТ включал трехкратное проведение плазмафереза (ПФ) с удалением 40-60 мл плазмы на кг веса больного с интервалом 4-5 дней. После каждого ПФ внутривенно капельно в течение 45 минут вводился 1,0 МП, а после второго – дополнительно добавлялся 1,0 ЦФ. Доза перорального преднизолона не превышала 40 мг/сут. На втором этапе ежемесячно вводился только 1,0 ЦФ. К концу 4-5 месяца доза преднизолона снижалась до поддерживающей – 10 мг/сут перорально. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с *t* – критерием Стьюдента. За достоверное принимали различные значимости 95% при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** После проведения СИТ уже к концу первого месяца отмечалась существенная положительная динамика со стороны клинических проявлений, свидетельствующая о снижении активности СКВ. Значительно снизилась частота эритемы в форме «бабочки»,

стоматита, энантемы и волчаночного хейлита, отека синдрома. Полностью регрессировал легочный процесс, лихорадка, лимфаденопатия, стабилизировался вес тела. Достоверно реже определялся полисерозит, артрит. У 9 больных с гипертензией АД снизилось с 180/100 до 140/90 мм. рт. ст. 4 пациентам потребовалось дополнительное назначение гипотензивных средств, в основном ингибиторов АПФ в средних дозах. Достаточно стойкими оказались феномен Рейно и алопеция. Признаки поражения ЦНС сохранялись, но эписиндром клинически не регистрировался. У большинства больных исчезла головная боль, полностью прекратилось головокружение. Достоверно реже стали встречаться расстройства эмоциональной сферы (депрессия, неустойчивое настроение, повышенная возбудимость). Уменьшились нарушения координации, реже диагностировались судорожные сокращения мышц: отмечено значительное улучшение как краткосрочной, так долговременной памяти и внимания. По ЭЭГ отмечена положительная динамика в виде исчезновения грубых и снижения умеренных общемозговых изменений. Эпиаивность по ЭЭГ обнаруживалась достоверно реже. Произошли положительные сдвиги в лабораторных показателях: заметно уменьшилась суточная протеинурия и гематурия, особенно высоких градаций, но стойкое улучшение - снижение протеинурии и гематурии до минимальных цифр – отмечено лишь через 6-12 месяцев программного цитотоксического лечения. К этому времени у 29,2% мочевого осадок нормализовался. В

связи со снижением воспаления и отека паренхимы почек улучшилась внутривисочечная гемодинамика. Показатели средней скорости почечного кровотока существенно не менялись. Еще более выраженные положительные сдвиги были получены через 6 месяцев программного лечения циклофосфаном и поддерживающими дозами преднизолона. Практически полностью регрессировали все клинические симптомы СКВ: кожный васкулит, поражение суставов, легких, сердца, общевоспалительные проявления. У всех больных нормализовалось АД, только трое пациентов постоянно принимали ингибиторы АПФ в средних дозах. ВН «трансформировался» в «нефропатию», т.е. на фоне лечения сохранялись лишь микропротеинурия (менее 0,5 г белка в суточной моче) и микрогематурии. Отсутствие клинических проявлений нефрита отразилось на показателях внутривисочечной гемодинамики. Существенно снизились скоростные показатели. Внутривисочечный кровоток нормализовался. Сохранились маркеры поражения ЦНС в виде эмоциональной лабильности у 1 больного, у трех пациентов оставалась сниженная память. По ЭЭГ зарегистрировано исчезновение общемозговых симптомов. Эффективность методики можно проследить по исходам болезни. У большинства больных через 1 год и 5 лет после ее окончания отмечена стабилизация и минимальная активность СКВ: в 86,6 и 90,9% случаев соответственно. В течение первого года ввиду хорошего самочувствия пациентка самостоятельно прекратила лечение и перешла на прием трав. После перенесенной вирусной инфекции развилось тяжелое



обострение СКВ. Больная длительно не получала адекватной терапии и была госпитализирована в терминальном состоянии с почечной недостаточностью. Прогрессирование СКВ определялось у 1 больной в связи с развитием в динамике рефрактерности к различным типам цитотоксических препаратов. Остальные пациенты после проведения двухэтапного лечения по методике СИТ находятся на поддерживающей глюкокортикоидной терапии (преднизолон 10 мг/сут) без цитокинов. Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность СИТ, которые находятся в соответствии с результатами, полученными в исследованиях Института ревматологии РАМН, а также зарубежных авторов [3,4,5,7]. Существуют различные модификации программной терапии второго этапа: от ежемесячной ПТ МП и ЦФ каждый месяц в течение одного года 1 раз в 3 месяца [5,6,7,10]. Второй этап СИТ является наиболее удобной и экономически выгодной. Программное использование ежемесячных «пульсов» позволяет уже в течение 3 месяцев после первого этапа снизить дозу преднизолона до поддерживающей. Стойкое улучшение клинических и лабораторных показателей достигается к 6 месяцам терапии. Целесообразно ставить вопрос о более раннем назначении СИТ больным с доказанной СКВ при наличии ВН и нейролюпуса [1,2,3,7,8]. В этой связи особое значение приобретает изучение предикторов исхода СКВ в виде раннего поражения почек и ЦНС. Маркером поражения почек и нарушения внутрисочечной гемодинамики может служить определение индекса циркуляторного сопротивления по данным УЗДГ сосудов почек, который коррелирует с уровнем

креатинина и индексом хронизации, что является признаком неблагоприятного исхода ВН. Назначение СИТ нормализует показатели внутрисочечной гемодинамики. Необходимость изучения ЭЭГ для верификации волчаночного поражения ЦНС доказана во многих работах. Выявление эпиактивности и грубых общемозговых изменений без клинических проявлений можно расценивать с позиции раннего поражения ЦНС. СИТ уравнивает амплитудные взаимоотношения ЭЭГ приводит к исчезновению эпиактивности к 6-12 мес программного лечения. Мы не наблюдали развития осложнений стероидной терапии в группе больных, получавших СИТ, таких как синдром Иценко-Кушинга, инфекция и другие, так как доза перорального преднизолона оставалась сравнительно невысокой. Применение годовой программы интенсивного лечения предупреждало рецидивы СКВ [9,10]. СИТ снизила летальность до 6,7%, что соответствует данным других авторов [1,2,5].

**Выводы.** Таким образом СИТ способствовала быстрому регрессу клинических проявлений СКВ: ВН, нейролюпуса. Уже к концу 1 месяца лечения нормализуются лабораторные показатели: анемия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, СОЭ. Через 6 месяцев и 1 год у большинства больных достигнута медикаментозно-индуцированная стабилизация процесса. СИТ оказалась достаточно безопасной, так как не сопровождалась развитием инфекционных и других серьезных осложнений. Проведение ежемесячных ЦФ «пульсов» в амбулаторных условиях на втором этапе программной терапии не менее эффективно, чем общепринятый метод

повторения 1 раз в 3 месяца ПТ МП и ЦФ после сеанса ПФ, но более удобно и экономично выгодно в амбулаторных

условиях либо на койках дневного стационара.

## Литература / References

---

1. Арзиманова Н.А. Клинико-лабораторные и иммунные особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой. Ярославль 2019.
2. Дядык А.И., Василенко И.В., Синяченко О.В. и соавт. Эффективность глюкокортикоидной терапии волчаночного гломерулонефрита. // Тер. архив, 2011, 10, 111-114.
3. Дядык А.И., Василенко И.В., Синяченко О.В., Яровая Н.Ф. и соавт. Патогенетическая терапия волчаночного гломерулонефрита. // Тер. архив, 2019, 8, 119-123.
4. Захарова Е.В. Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита. Нефрология, 2021, № 2, 192-197.
5. Захарова Е.В., Епатьева Е.И., Тареева И.Е., Михайлова Н.А. и др. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. // Нефрология и диализ, 2022, №2, 128-140.
6. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Оценка эффективности "пульс терапии" у больных с системной красной волчанкой. // Вестник Хакасского государственного университета им. НФ Катанова. – 2015. – №. 12. – С. 103-106.
7. Хамраева Н.А. Интенсивный метод терапии системной красной волчанки. //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – №. 3. – С. 92-95.
8. Хамраева Н.А., Тоиров Э.С. Оценка эффективности "пульс терапии" у больных с системной красной волчанкой // Вестник ХГУ им. Н. Ф. Катанова. 2015. №12.
9. Hamrayeva N.A. The characteristics of articular manifestations systemic lupus erythematosus. //European science review. – 2017. – №. 3-4. – С. 65-67.
10. Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez Bello J, Bonilla-González E. et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. // Hum Immunol. - 2019. - V. 70 - №4. - P. 251-256.