

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ КРИОПЛАЗМАФЕРЕЗА С ПЛАЗМОСОРБЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Изучен клинический эффект, динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета, функционального состояния некоторых биохимических регуляторных систем у больных ревматоидным артритом, в процессе комбинированного лечения с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией и реинфузией аутоплазмы. Установлено положительное влияние комбинированной терапии на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы. Получен «хороший» клинический результат у подавляющего большинства больных ревматоидным артритом, резистентных к медикаментозной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, криоплазмаферез с плазмосорбцией, реинфузия аутоплазмы.

The clinical effect, dynamics of indexes of cellular and humoral immunity as well as the functional condition of some biochemical regulatory systems were studied in the process of combined treatment including crioplasmapheresis with plasmosorbition and reinfusion of autoplasm. A positive effect of combined therapy on the processes of peroxidation of lipids and the condition of the antioxidant system was revealed. Good clinical result were received in the overwhelming majority of patients with rheumatoid arthritis who are resistant to medication therapy. Key words: rheumatoid arthritis, crioplasmapheresis with plasmosorption, reinfusion of autoplasm.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита, для которого типичным считается более частая заболеваемость лиц женского пола и трудоспособного возраста. Высокая распространенность среди всей популяции (от 0,3 до 2,1%), ранняя инвалидизация, тяжелые социальные и психологические проблемы больных РА определяют необходимость дальнейших исследований патогенеза заболевания, поисков новых методов лечения и модификации имеющихся [2,3,5,6]. Неуклонно-прогрессирующее течение, высокая клиничко-лабораторная активность заболевания, полное отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии определяют актуальность и обоснованность включения в комплексную терапию этой группы больных методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза (МЭКГ) [1,2,3,6].

Феномен хронического воспалительного процесса, утратив присущую воспалению на раннем этапе развития защитную функцию, способствует накоплению различных метаболических расстройств, вызывающих каскад реакций, обеспечивающих прогрессирование синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [7,8,9,10]. Активация патологических окислительных процессов приводит к увеличению выброса гистамина, протеолитических ферментов, увеличению продукции простагландинов, накоплению метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ), среднемолекулярных пептидов (СМ). При этом антиоксидантная система (АОС) не всегда полноценно осуществляет свою защитную функцию при прогрессировании ревматоидного процесса.

Применение МЭКГ у больных с торпидным, агрессивным течением РА позволяет осуществить попытку многоцелевого воздействия на возникший патологический круг. Удаление цитокинов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), избытка продуктов метаболизма, восстановление внутриклеточных процессов и состояния клеточных мембран, нормализация микроциркуляции, уменьшение проявлений СЭИ, подавление патологических окислительных процессов, активация систем адаптации и защиты являются теми основными эффектами МЭКГ, которые создают основу для дальнейшего успешного применения медикаментозной терапии. В то же время, для группы больных, убедившихся в непереносимости основных медикаментозных средств лечения РА, применение различных МЭКГ становится практически единственным средством борьбы с неуклонно-прогрессирующим хроническим воспалительным процессом, мучительным суставным синдромом и системными проявлениями заболевания [2,8,9,10].

В процессе лечения больных РА с применением экстракорпоральных технологий, создающих различную степень селективности элиминации патологических и физиологических субстанций, определяющих достижение как терапевтических, так и негативных эффектов, возможно нарушение электролитного баланса, развитие гипопроteinемии (гипоальбуминемии), требующей адекватной заместительной терапии донорскими препаратами крови. В связи с особенностями патогенеза заболевания, применение чужеродного белка не всегда безопасно для больного РА, так как может спровоцировать обострение аутоиммунного процесса [4]. Кроме того, применение донорской плазмы становится все менее безопасным, не исключает инфицирования вирусом гепатита, вирусом иммунодефицита человека, сифилисом, может вызвать развитие аллергической реакции, вплоть до развития анафилактического шока, а при больших объемах удаляемой плазмы способствует значительному повышению стоимости процедуры. В связи с вышеизложенным, особое значение приобретает разработка и внедрение в клиническую практику оптимального метода проведения лечебного ПА с максимальным сохранением в процессе манипуляций основного транспортного белка плазмы крови - альбумина - криоплазмафереза (КПА) с плазмосорбцией (ПС) и реинфузией аутоплазмы (РАП). Метод не требует проведения заместительной терапии донорскими препаратами крови и сочетает достоинства плазмафереза, криопреципитации и перфузии плазмы через сорбенты. В качестве заместительной терапии при проведении криоплазмафереза с плазмосорбцией (КПА с ПС) у больных РА может применяться аутоплазма, подвергнутая криопреципитации и сорбции на непокрытых угольных сорбентах [2,4,7]. При выполнении плазмосорбции возможно применение агрессивных по отношению к форменным элементам крови сорбентов.

Материалы и методы

На базе республиканского центра ревматологии Республики Беларусь (9-я клиническая больница г. Минска) с 1993 по 2000 гг. под нашим наблюдением в процессе стационарного лечения находились 165 больных РА, для постановки диагноза у которых использовались международные диагностические критерии Американской Ревматологической Ассоциации. Средний возраст больных составил 40.1 ± 3.5 года. Среди наблюдаемых пациентов большинство (90,1%) составляли женщины, мужчины 9,9%. Продолжительность заболевания на момент начала наблюдения составила в среднем $7,14 \pm 0,86$.

Все больные РА были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу, продолжительности заболевания, активности заболевания, степени рентгенологического поражения суставов, длительности приема и дозам медленно действующих (базисных) препаратов, ГКС, нестероидных противовоспалительных средств, методам физиотерапевтического воздействия. Первую группу составили больные РА (111-пациентов-67,3%) с включением в комплексную терапию криоплазмафереза с плазмосорбцией (группа КПА). В этой группе были выделены две подгруппы: подгруппа без системных проявлений (77 пациентов)-КПАбс и подгруппа больных РА с системными проявлениями (34 пациента)-КПАс. Вторую группу составили 54 больных РА (32,7%), получавшие только медикаментозную терапию-МТ. В этой группе наблюдалось 37 больных без системных (МТбс) и 17 больных с системными проявлениями (МТс).

Все больные были с высокой степенью тяжести заболевания как по интегральному показателю степени тяжести РА (Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур, 2000), так и по показателям суставного индекса Ричи, выраженному в баллах болевого синдрома и продолжительности утренней ск,8%) пациентов с преобладанием в подгруппах больных с системными проявлениями.

На момент исследования 41,1-58,8% в разных подгруппах продолжали прием различных медленно действующих препаратов и у 5,8-12,9% больных метотрексат был назначен в процессе или после комбинированной терапии. У 17,6-22,0% применялись пероральные кортикостероиды в дозе 5-20 мг по преднизолону.

Проведение криоплазмафереза и плазмосорбции выполнялось с соблюдением следующих этапов: гемодилюция с применением физиологического раствора и раствора глюкозы в объеме 1,0-1,5 л.; гемоэксфузия объемом 1,0-1,2 л. вместе с раствором антикоагулянта (гепарин) из расчета 5000 ЕД на 500 мл в пластиковые контейнеры типа «Гемакон» 500/300; центрифугирование крови в центрифуге фирмы «Вестан» при температуре 24+20С со скоростью вращения 2000-2500 об/мин в течение 10-15 минут с последующим помещением плазмы в отдельный пакет с гепарином (5000 ЕД на каждые 500 мл плазмы); ресуспензирование и возвращение форменных элементов крови пациенту; холодовая модификация крови, включавшая следующие этапы: криопреципитация, в результате хранения плазмы в холодильнике при температуре 4 0С в течение 24 часов; центрифугирование плазмы и замораживание в морозильнике при температуре минус 180С на 5-6-7 суток; размораживание плазмы через неделю; плазмосорбция в режиме рециркуляции в течение 60 минут при скорости 80 мл/мин на непокрытых угольных сорбентах (СКТ-6 ВЧ); возвращение плазмы пациенту в качестве заместительной терапии в процессе последующего сеанса и на следующий день после заключительной манипуляции. Курс лечения в наблюдаемой нами группе больных составлял 3-4 манипуляции КПА с ПС, проводимые с интервалом в 6-7 дней, на следующий день после последней манипуляции выполнялась последняя реинфузия аутоплазмы.

Результаты и обсуждение

При изучении динамики количественного состава Т- и В-лимфоцитов группах больных РА, как на фоне комбинированной терапии, так и в группе сравнения на фоне медикаментозной терапии, достоверных изменений обнаружено не было. В группе КПА при изучении клеточного звена иммунной системы не зафиксированы достоверные признаки иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта, связанного с влиянием КПА с ПС. Выявлено недостоверное снижение уровня

лейкоцитов ($7,62 \pm 0,59 \cdot 10^9/\text{л}$ до лечения и $6,84 \pm 0,39 \cdot 10^9/\text{л}$ после его завершения), лимфоцитов ($1,82 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,75 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно) и В-лимфоцитов ($0,14 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,12 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$), недостоверное повышение Т-хелперов ($19,08 \pm 0,91 \cdot 10^9/\text{л}$ и $22,76 \pm 0,72 \cdot 10^9/\text{л}$) и Т-супрессоров ($7,58 \pm 0,74$ и $8,92 \pm 0,6$).

Исследование гуморального звена иммунной системы показало достоверное снижение IgG в подгруппах больных, получавших КПА в составе комбинированной терапии. Исходно более высокая концентрация IgG была установлена в подгруппе больных с системными проявлениями и в этой подгруппе получена наиболее этого показателя ($p < 0,05$) после его завершения.

Количество ЦИК достоверно снижались у больных РА в обеих подгруппах больных, получавших КТ), а у больных КПАс установлено достоверное снижение их концентрации уже после первой манипуляции КПА. В подгруппах больных, получавших медикаментозную терапию нами выявлено недостоверное снижение всех исследованных иммуноглобулинов и достоверное снижение ЦИК ($0,27 \pm 0,04$ ед. до лечения и $0,14 \pm 0,04$ ед. после лечения, $p < 0,05$).

В нашем исследовании обнаружены значительные нарушения проантиоксидантного баланса при РА: статистически достоверное повышение содержания в плазме крови первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов в сравнении с показателем группы доноров ($2,21 \pm 0,12$ мкмоль/мл). В двух изучаемых подгруппах больных РА, получавших комбинированную терапию, максимальное исходное значение ($5,79 \pm 0,16$ мкмоль/мл) было обнаружено в подгруппе КПАс. Первая же манипуляция КПА, которая не сопровождалась реинфузией аутоплазмы, способствовала достоверному снижению концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови больных обеих подгрупп, причем этот эффект оставался наиболее значительным в процессе всего курса комбинированной терапии. Субъективно большинство больных отмечали после проведения первого сеанса КПА уменьшение проявлений общей интоксикации, а не суставного синдрома. В процессе последующих сеансов КПА с ПС и РАП было установлено не только достоверное снижение концентрации первичных продуктов ПОЛ в процессе каждой манипуляции, но и достоверное ее уменьшение в исходной пробе перед второй манипуляцией в подгруппе КПАбс и перед второй и третьей - в подгруппе КПАс.

В подгруппах больных, получавших медикаментозную терапию, выявлено также достоверное повышение содержания диеновых конъюгатов до лечения, в подгруппе МТбс – $4,36 \pm 0,12$ мкмоль/мл и в подгруппе МТс - $5,02 \pm 0,15$ мкмоль/мл ($p < 0,01$) в сравнении с показателем в группе доноров. В процессе медикаментозной терапии установлено достоверное снижение содержания первичных продуктов ПОЛ в обеих подгруппах ($3,86 \pm 0,14$ мкмоль/мл и $4,24 \pm 0,13$ мкмоль/мл, соответственно), однако в обоих случаях сохранялись достоверные различия с показателем в группе доноров.

При исследовании одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), самый высокий уровень, как и на этапе исследования первичных продуктов ПОЛ, был обнаружен в подгруппе КПАс. В процессе комбинированной терапии динамика МДА была аналогична динамике диеновых конъюгатов и достигала области нормы после второй манипуляции КПАс с РАП в подгруппе КПАбс и после третьей - в подгруппе КПАс.

У больных МТбс происходило достоверное снижение МДА в подгруппе МТбс ($p<0,05$) и в подгруппе МТс ($p<0,05$), однако показатели концентрации МДА после медикаментозного лечения достоверно превышали уровень в группе доноров ($p<0,01$).

Как следует из полученных нами результатов у больных в подгруппах КПАбс и КПАс по сравнению с группой здоровых лиц активность супероксиддисмутазы достоверно ($p<0,01$) снижена, что свидетельствует о преобладании процессов свободнорадикального окисления над активностью антиоксидантной системы. После курса комбинированной терапии активность супероксиддисмутазы у больных КПАбс и КПАс увеличивалась с $18,16\pm 1,32$ и $16,34\pm 1,28$ усл. ед. опт. плотности до начала лечения до $31,43\pm 1,48$ усл.ед.опт.плотности ($p<0,001$) и $24,57\pm 1,36$ усл.ед.опт.плотности ($p<0,001$), приближаясь к показателю в группе доноров ($36,56\pm 1,2$ усл.ед.опт.плотности).

В процессе проведенных исследований в сыворотке крови больных РА обнаружено повышение уровня СМ ($0,573\pm 0,059$ ед.опт.плотности) по сравнению с показателем в группе доноров ($0,244\pm 0,023$ ед.опт.плотности) ($p<0,05$). В группе больных КПА статистически достоверное снижение этого показателя наблюдалось после каждой манипуляции КПА с РАП ($p<0,05-0,001$). Однако, к следующей манипуляции происходил возврат к прежним значениям, а перед КПА3 с РАП2 – даже более высокому.

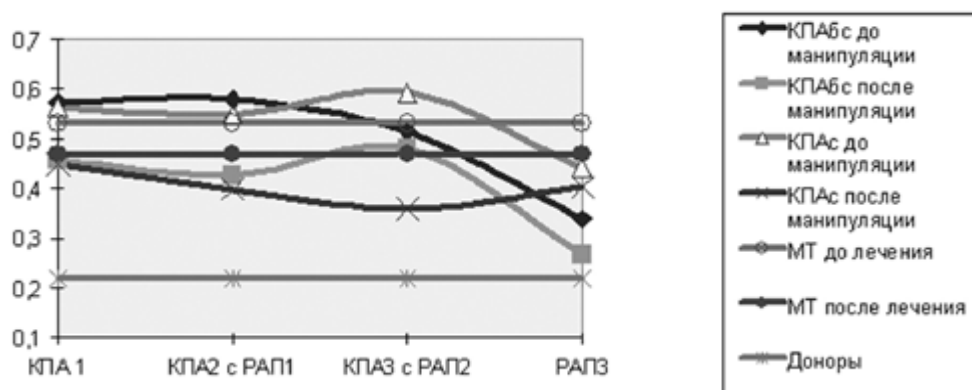


Рис.1. Динамика уровня средних молекул у больных в подгруппах КПАбс и КПАс в процессе комбинированной терапии

В результате выполнения полного курса комбинированной терапии произошло достоверное снижение содержания СМ в сыворотке крови этой подгруппы, но полученный результат в 1,5 раза превышал таковой в подгруппе КПАбс.

После окончания курса КТ у больных в подгруппе КПАбс установлено достоверное снижение степени тяжести заболевания ($p<0,01$), суставного индекса ($p<0,001$), интенсивности болевого синдрома ($p<0,05$), продолжительности утренней скованности ($p<0,001$), улучшение функциональных возможностей суставов ($p<0,01$), ликвидация признаков синовита у 24 больных что составило 74,4% от всех больных, у которых был диагностирован выпот в суставах.

У больных, получавших медикаментозную терапию отмечено уменьшение суставного индекса ($p<0,001$), болевого индекса ($p<0,05$), показателя функционального теста ($p<0,05$). Таким образом, проявления суставного синдрома после лечения достоверно отличались в подгруппе КПАбс и подгруппе сравнения МТбс по показателю суставного индекса ($p<0,05$) и продолжительности утренней скованности ($p<0,01$).

Степень тяжести заболевания в подгруппе МТбс уменьшилась недостоверно ($p > 0,05$). По показателю болевого индекса и функциональному индексу Lee полученные после лечения значения в подгруппе КПАбс и подгруппе сравнения также достоверно не отличались.

Результаты лечения в стационаре оценивались как, очень хорошие, если степень тяжести РА уменьшалась более, чем на 50%, хорошие - на 30%, удовлетворительные - на 10-30 %, неудовлетворительные - менее чем 10%.

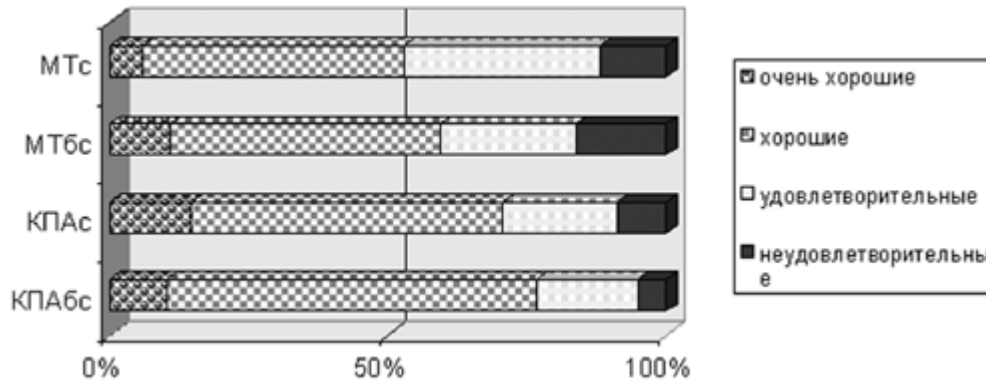


Рис.2 Результаты лечения больных подгрупп КПАбс и КПАс и подгрупп сравнения, получавших медикаментозную терапию

В подгруппе больных КПАбс у большинства больных (66,2%) был получен результат, который при анализе динамики степени тяжести заболевания трактовался как «хороший» (рис.2). У 10,4% этой же подгруппы показатель степени тяжести уменьшился более, чем на 50%, что соответствовало «очень хорошему» результату. Таким образом, в этой подгруппе у 76,6% больных после выполнения в стационаре комбинированной терапии с включением КПА с ПС и РАП был достигнут «хороший» и «очень хороший» результат, оказавшийся максимальным в сравнении с данными подгруппы КПАс и подгрупп, получавших медикаментозную терапию.

У 18,2% больных показатель степени тяжести уменьшился только на 10-30%, что соответствовало «удовлетворительному» результату, а у 5,2% больных клинического улучшения не наступило, при этом у одной больной развилось ухудшение состояния, проявившееся полисистемной патологией, и у двух больных ухудшение было связано с присоединением вирусной инфекции, осложненной в одном случае бронхитом, и в другом - пневмонией.

Эффект включения КПА с ПС и РАП в комплексную терапию больных с системными проявлениями характеризовался большей долей неудовлетворительных результатов – 8,8%. У трех пациентов с неудовлетворительным результатом и еще у двоих с удовлетворительным выполнением комбинированной терапии сопровождалось обострением хронических воспалительных заболеваний (хронического тонзиллита, хронического бронхита, хронического холецистита, хронического аднексита).

В подгруппе сравнения МТс в 2,3 раза меньше очень хороших результатов (5,9%), в 1,7 раза больше удовлетворительных (35,3%) и в 1,3 больше неудовлетворительных (11,8%).

Выводы

В процессе комбинированной терапии с включением криоплазмафереза с плазмасорбцией происходит достоверное снижение IgG, ЦИК, фибриногена, маркеров синдрома эндогенной интоксикации: диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и среднемолекулярных пептидов, нормализация активности супероксиддисмутазы.

Криоплазмаферез с плазмосорбцией, проводимый в режиме средних объемов, в составе комбинированной с медикаментозными средствами терапии является эффективным методом лечения ревматоидного артрита, позволяющим добиваться снижения лабораторной активности и «хорошего» клинического результата у 76,6% больных с высокой активностью и непрерывно-прогрессирующим течением без системных проявлений и у 70,6% больных с системными проявлениями, что значительно превышает результаты медикаментозной терапии в группе сравнения (59,4% и 53,0%, соответственно). Применение плазмосберегающей методики (криоплазмаферез) у больных ревматоидным артритом позволило свести к минимуму количество осложнений (0,6%), связанных с заместительной терапией.

При наличии показаний к включению криоплазмафереза с плазмосорбцией в комплексную терапию больных ревматоидным артритом значительный клинико-лабораторный результат достигается при выполнении трех манипуляций с интервалом в 6-7 дней с общим объемом удаляемой плазмы 1800-2000 мл и реинфузией аутоплазмы, подвергнутой криопреципитации и плазмосорбции на непокрытых угольных сорбентах.

Литература

1. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. Экстракорпоральная терапия ревматоидного артрита // Тер. арх.—2001.—№6.—С.70.75.
2. Митьковская Н.П., Лабань Ф.Н.. Применение криоплазмафереза в комплексном лечении больных ревматоидным артритом // Здоровоохранение.— 1998, № 3, С. 47—48.
3. Плазмаферез и ультрафиолетовое облучение крови в комплексном лечении больных с ревматоидным артритом: Метод. рекомендации / Кирковский В.В., Митьковская Н.П., Лабань Ф.Н. и др. // Минск. гос. мед. ин—т., Белорусский центр экстра—и интракорпоральных методов коррекции гомеостаза – Минск, 2000. – 17 с.
4. Плазмосберегающая методика проведения лечебного плазмафереза у больных ревматоидным артритом / Лабань Ф.Н., Кирковский В.В., Сорока Н.Ф., Митьковская Н.П. // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80—летию БГМУ. Часть I. Под редакцией профессора С.Л. Кабака.—Минск, 2001.—с.245—248.
5. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. Мн.: Беларусь, 2000. – 190 с
6. Aseeva E. A., Soloviev S. K., Chiclikchy A. S. Plasmapheresis and pulse—therapy with high doses of methotrexate and methylprednisolone in refractory rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheum. –2000.—Vol. 29 .—Suppl. 114.—P. 52.
7. Vambauer R., Arnold A. Plasmapheresis with a substitution solution of human serum protein (5%) versus plasmapheresis with a substitution solution of human albumin (5%) in patients suffering from autoimmune diseases // Artif Organs.-1999.-Vol.23, №12.-P.1079-1087.
8. Lewis E.J. Plasmapheresis in collagen vascular diseases // TherApher.- 1999.-Vol.3, №2.-P.172-177.
9. Plasmapheresis for collagen diseases. Tsuda H., Kanai Y., Takasaki Y., Hashimoto H. // Nippon Rinsho.- 1999.-Vol.57, №2,-P.445-448.
10. Rock G., Buskard N.A. Therapeutic plasmapheresis // Curr Opin Hematol.— 1996.— Vol.3, №6.—P.504—510.