

## **УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ МОДИФИКАЦИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Изучен клинический эффект включения ультрафиолетовой модификации крови в комплексную терапию больных ревматоидным артритом с анемией аутоиммунного генеза. Применение предварительного курса ультрафиолетовой модификации крови у больных ревматоидным артритом с исходным Hb менее 70 г/л позволяет уменьшить клинико-лабораторные проявления анемии ( $p < 0.05$ ) и приступить к выполнению криоплазмафереза с плазмосорбцией. После применения комбинированной терапии с включением ультрафиолетовой модификации крови уменьшается риск развития вирусных процессов и обострения хронических очагов инфекции.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ультрафиолетовая модификация крови, криоплазмаферез с плазмосорбцией.

A clinical effect of including the ultraviolet modification of blood into the combined therapy for patients with rheumatoid arthritis with autoimmune genesis anemia has been studied. The application of a preparatory course of ultraviolet modification of blood in patients with initial hemoglobin level of 70 g/l permits to reduce clinical and laboratory manifestation of anemia and to start cryoplasmapheresis with plasmosorbition. After using combined therapy together with the ultraviolet modification of blood in patients with rheumatoid arthritis the risk of development of viral processes and of exacerbation of chronic focuses of infection is getting reduced. Key words: rheumatoid arthritis, ultraviolet modification, cryoplasmapheresis with plasmosorption.

Наличие показаний к проведению методов экстракорпоральной детоксикации (МЭКГ) у больных ревматоидным артритом (РА) с анемией аутоиммунного генеза, лейкопенией, особенно на фоне активной иммунодепрессивной медикаментозной терапии, обусловленной быстро прогрессирующим или многолетним процессом, а также повышенной чувствительности к инфекции, создает необходимость разработки методики, обеспечивающей достаточный бактерицидный эффект, улучшающей микроциркуляцию и обмен веществ, уменьшающей гипоксемию и гипоксию тканей и благоприятно влияющей на состояние красной крови [1,4,6,7,10]. Подобным требованиям отвечает применяемая при различных патологических состояниях ультрафиолетовая модификация крови (УФМК).

Лечебный эффект УФМК связан с воздействием ультрафиолетовых лучей на мембраны клеточных элементов со снижением агрегационных и изменением реологических свойств крови; изменением электрофоретической подвижности эритроцитов; улучшением транспортной функции эритроцитов; повышением фагоцитарной активности, выделением бактерицидных белков и интерлейкинов; стабилизацией перекисного окисления липидов (ПОЛ); активацией антиоксидантной системы (АОС); реакциями, возникающими в результате возвращения облученной крови в организм и смешивания её с остальным объёмом; минимальной кровопотерей в результате проведения манипуляции. Перечисленные механизмы создают бактерицидный и противовоспалительный эффект, стимулируют активность нейро-гуморальной системы и функций костного мозга [1,2,3].

Изучение эффектов сочетания медикаментозной терапии с модификацией плазмафереза, позволяющей применять аутоплазму, подвергнутую криопреципитации и плазмосорбции, а также с УФМК, обеспечивающей благоприятный эффект у больных с анемией аутоиммунного генеза и с повышенным риском инфекционных осложнений на фоне иммунодепрессивной терапии, представляет значительный научный и практический интерес, так как позволяет разработать методику комбинированной терапии, улучшающей прогноз и качество жизни больных РА с наиболее агрессивным течением патологического процесса.

Под нашим наблюдением находились 34 человека - больные, получавшие комбинированную терапию с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией и ультрафиолетовой модификацией крови - КПА/УФМК. Эта группа состояла из двух подгрупп: подгруппы больных РА без системных проявлений (16 человек) - КПА/УФМКбс и подгруппы больных РА с системными проявлениями (17 пациентов), основным из которых была анемия – КПА/УФМКс.

В подгруппу КПА-УФМКбс вошли больные без системных проявлений, у которых выполненный ранее криоплазмаферез с плазмосорбцией и реинфузией аутоплазмы завершился «неудовлетворительным» клинико-лабораторным результатом, либо рибанд-синдромом, а также больные с лейкопенией на фоне приема медленно действующих препаратов, склонностью к частым простудным и вирусным заболеваниям и поливалентной аллергией.

В подгруппу больных КПА-УФМКс вошли больные с анемией аутоиммунного генеза, которая считается одним из системных проявлений РА, ухудшает течение основного заболевания и может являться противопоказанием к назначению некоторых медленно действующих препаратов.

Уровень гемоглобина (Hb) составил в группе доноров  $135,51 \pm 3,05$  г/л, в подгруппе больных КПА-УФМКбс -  $127,54 \pm 2,48$  ( $p > 0,05$ ), в подгруппе КПА-УФМКс -  $95,56 \pm 3,57$  ( $p < 0,001$ ).

Согласно литературным данным у больных с тяжелой анемией (Hb < 70 г/л) еще недавно рекомендовалось перед применением плазмафереза выполнение инфузии эритроцитарной массы, что нежелательно при наличии аутоиммунной патологии.

Нами была предпринята попытка выполнения курса манипуляций ультрафиолетовой модификации крови перед применением криоплазмафереза с плазмосорбцией. Учитывая литературные данные о стимулирующем эффекте УФМК, ее положительном влиянии на клетки крови, состояние их мембран, подавление активности ПОЛ, активизации антиоксидантной системы, в качестве ожидаемого результата предполагалось уменьшение клинико-лабораторных проявлений анемии.

Применялся проточный принцип проведения процедуры УФМК с использованием источника ультрафиолетового излучения с блоком питания, кварцевой кюветы или трубки, перфузионного насоса, ёмкости с гемоконсервантом. Короткий отрезок разделённой перед капельницей системы для переливания крови соединялся с содержащим гемоконсервант флаконом и оливой кюветы. Длинная часть системы заправлялась в роликовый насос, после присоединения к противоположному концу кюветы и система заполнялась гемоконсервантом. Применялось излучение в коротковолновой области спектра (200-280 нм), объём облучаемой крови составлял 1-3 мл/кг, доза облучения - 600-800 Дж/м<sup>2</sup>. После пункции локтевой вены включался аппарат в режиме «от пациента». Облучение крови происходило в момент ее прохождения по кювете. После облучения расчётной дозы крови аппарат

переключался в режим «к пациенту» и кровь возвращалась к больному. В качестве стабилизаторов крови использовался гепарин. Манипуляции УФМК выполнялись на аппарате «Надежда». Проводили 5-7 процедур ежедневно или через сутки при наличии анемии, либо вероятной иммунодепрессии. В качестве альтернативной по ритму манипуляций методики применялась УФМК в интервалах между КПА с ПС.

У больных подгруппы КПА-УФМКс после одной - двух манипуляций УФМК повторялся анализ крови (НЬ, эритроциты). При необходимости в подгруппе КПА-УФМКбс исследовался уровень лейкоцитов.

После выполнения двух манипуляций УФМК показатель НЬ в подгруппе больных с анемией увеличился до  $107,4 \pm 1,17$  г/л ( $p < 0,05$ , различия достоверны и с исходными данными, и с показателем в группе доноров) и эритроцитов до  $4,03 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ). После 5 манипуляций УФМК (рис.1) показатель НЬ в этой подгруппе увеличился до  $114 \pm 1,17$  г/л (сохранялась достоверность различий с исходными данными и с показателем в группе доноров).

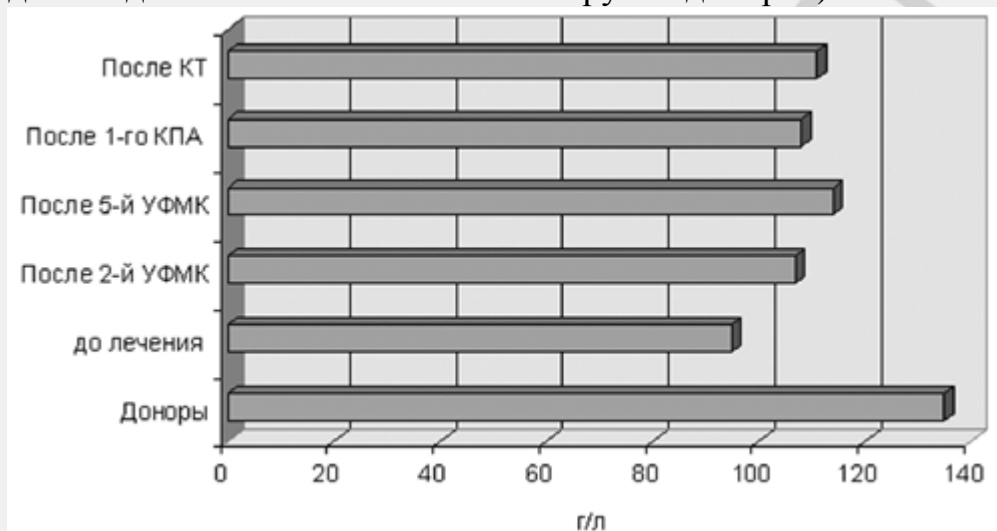


Рис.1 Динамика НЬ в процессе сочетанного применения УФМК и КПА с ПС у больных подгруппы КПА-УФМКс. КТ-комбинированная терапия.

Следует подчеркнуть, что после 1-й манипуляции криоплазмафереза недостоверное снижение НЬ (на фоне гемодилюции), и только к концу комбинированной терапии показатели красной крови опять же недостоверно повысились. Уровень гемоглобина после комбинированной терапии с включением криоплазмафереза с плазмасорбцией и УФМК был достоверно выше, чем до лечения.

При индивидуальном анализе в подгруппе КПА/УФМКс клинико-лабораторные признаки анемии были ликвидированы у 11 (64,7%) больных, а в группе сравнения МТс при наличии анемии у 10 больных - только у 2 (20%). Тенденция к нормализации показателя гемоглобина была выявлена у остальных шести больных подгруппы КПА/УФМКс. В нашем исследовании при сочетанном применении криоплазмафереза с плазмасорбцией и УФМК у больных с анемией не было получено «неудовлетворительных» результатов. Больные отмечали уменьшение слабости, головокружения, сонливости, болей в сердце, перебоев, сердцебиения, проявлений синдрома Рейно. В подгруппе сравнения тенденция к нормализации гемоглобина отмечалась у 3 больных – 33,3% , то есть медикаментозная терапии была неэффективна в отношении ликвидации клинико-лабораторных проявлений анемии у 66,7% больных.

Нормализация уровня гемоглобина коррелировала с уменьшением активности воспалительного процесса, что выражалось в снижении уровня альфа-2-глобулинов

( $r=0,74$ ) и СОЭ ( $r=0,81$ ) и сопровождалось улучшением клинических параметров заболевания. Необходимо отметить, что после купирования анемии у больных РА появлялась возможность уменьшить дозу глюкокортикостероидных препаратов. У троих больных, принимавших глюкокортикостероиды в дозе 20 мг в перерасчете на преднизолон доза была снижена до 10 мг в стационаре за время комбинированной терапии, у одного с 15 мг до 10 мг.

Таким образом, анемия при РА не является противопоказанием к применению КПА с ПС. Более того, ее наличие является показателем активности ревматоидного воспаления, и ее купирование подтверждает эффективность лечения с сочетанным применением УФМК и криоплазмафереза с плазмосорбцией. Включение в комбинированную терапию УФМК позволяет устранить клинические проявления анемии и начать более интенсивный курс МЭКГ.

Проведенные нами исследования клеточного звена иммунитета не выявили достоверных сдвигов в процессе комбинированной терапии с включением УФМК. Отмечалась тенденция к повышению Т-супрессоров и В-лимфоцитов. При изучении гуморального звена иммунной системы у больных в подгруппах КПА/УФМКбс и КПА/УФМКс нами выявлено достоверное снижение IgG и IgM в подгруппах больных, получавших КПА в сочетании с УФМК в составе комбинированной терапии.

Концентрация ЦИК достоверно снижалась у больных РА в обеих подгруппах больных, получавших КТ, а изменений титров РФ в подгруппах больных КПА-УФМКбс и КПА-УФМКс выявлено не было.

В результате исследования баланса ПОЛ - антиоксидантной системы в процессе сочетанного применения КПА с ПС и УФМК установлена достоверная динамика диеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) до и после лечения, при этом после сеансов УФМК нами была выявлена достоверная динамика показателя активности супероксиддисмутазы (табл.2).

*Таблица 1*

**Динамика лабораторных показателей в процессе УФМК и КПА с ПС в подгруппе КПАбс/УФМК**

Показатель	До лечения n=16	После 5-й манипуляции УФМК n=16	После КТ n=16
Лейкоциты · 10 <sup>9</sup> /л	3,41±0,45	5,98±0,31*	5,33±0,42
Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	5,34±0,26	4,71±0,32	2,91±0,18*
МДА, нМ МДА/мл	7,59±0,21	6,37±0,17	4,39±0,22*
ОД, усл. ед.			
опт. плотн.	16,4±0,93	24,5±1,42*	27,3±1,54**
СМ, ед. оптич. плотности	0,548±0,014	0,512±0,021	0,389±0,016*

Примечание. \* - достоверность различий с исходными данными (\*- $p<0,05$ , \*\*-  $p<0,01$ ).

В той подгруппе на фоне достоверного повышения уровня лейкоцитов не было зарегистрировано ни одного случая вирусной инфекции, либо обострения хронического очага инфекции в процессе выполнения комбинированной терапии. После выписки из стационара было установлено значительное снижение частоты острых респираторных заболеваний в сравнении с предыдущим полугодием.

Так, за предшествующие 6 месяцев у 16 наблюдавшихся больных согласно анамнестическим сведениям и данным амбулаторных карт наблюдения зарегистрировано 27 эпизодов (1,69 случая на одного больного) вирусных инфекций и обострений хронических воспалительных заболеваний. После выполнения комбинированной терапии с включением КПА с ПС и УФМК в последующие полгода наблюдалось только 6 подобных случаев (0,38 на одного больного).

#### Выводы:

Наличие анемии у больного на фоне высокой активности ревматоидного воспаления, а также лейкопении на фоне приема медленно действующих лекарственных средств является показанием к комбинированному применению криоплазмафереза с плазмосорбцией и ультрафиолетовой модификации крови. Применение подготовительного курса ультрафиолетовой модификации крови у больных ревматоидным артритом с исходным Нв менее 70 г/л позволяет уменьшить клиничко-лабораторные проявления анемии ( $p < 0,05$ ).

#### Литература

1. Кирковский В.В., Улащик В.С., Крименевский И.В. Клинические аспекты применения ультрафиолетового облучения крови // *Здравоохранение*.—1998, №1.— С.37—40.
2. Митьковская Н.П., Сорока Н.Ф., Лабань Ф.Н. Применение ультрафиолетового облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом с гематологическим синдромом // *Тезисы докладов II Всероссийского съезда ревматологов/* — Тула, 1997.—С. 126.
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 экстр— и интракорпоральных методов коррекции гомеостаза – Минск, 2000. – 17 с.
4. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. Мн.: Беларусь, 2000. – 190 с
5. Талыбов Ф.Ю. Плазмаферез в лечении анемии у больных ревматоидным артритом // *Клин. мед.*—1991.—№11.— С.75 — 76.
6. Lewis E.J. Plasmapheresis in collagen vascular diseases // *TherApher.*- 1999.-Vol.3, №2.-P.172-177.
7. Lipsky P.E. Rheumatoid Arthritis // *Harrison's Principles of Internal Medicine / McGraw—Hill Companies Inc.*, 1998. – Ch. 313. – P. 1880—1888.
8. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. Hashimoto H; Yano T; Kawanishi T, et al. // *TherApher.*- 1998.-Vol.2, №4.-P.268-672.
9. Sander O., Rau R. Clinical Trials on Biologics in Rheumatoid Arthritis // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 36, № 11. — P. 621—624.
10. Plasmapheresis for collagen diseases. Tsuda H., Kanai Y., Takasaki Y., Hashimoto H. // *Nippon Rinsho.*- 1999.-Vol.57, №2,-P.445-448.