

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

И. В. ЦЫБЫРНЭ, В. Н. АНДРЕЕВ,
Государственный университет медицины
и фармации им. Н. Тестемицану

Summary

Secondary prevention of lupus erythematosus systemic

The lecture treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, pathophysiology and causes of lupus erythematosus systemic, its clinical picture with different variants of development, diagnosis – including the differential one, its treatment in exacerbations by means of single as well as a complex of corticosteroid, cytostatic, biologic, etc. drugs according to immunologic activity and involvement of inner organs. The problems of exacerbation prevention, an active follow – up of patients with lupus erythematosus systemic and prognosis are discussed.

Keywords: lupus erythematosus systemic, incidence, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention

Rezumat

Profilaxia secundară a lupusului eritematos sistemic

Articolul tratează, la un nivel științific contemporan, problemele incidenței, cauzelor, patogenezei, tabloului clinic cu variante de manifestare, diagnosticarea, inclusiv diagnosticul diferențial, tratarea acutizărilor atât cu medicamente individuale, cât și cu complexe de preparate corticosteroide, citostatice, biologice etc., în funcție de gradul de activitate imunologică și de afectare a organelor interne. Sunt, de asemenea, abordate problemele profilaxiei acutizărilor, urmării dispensarizate active a cazurilor de lupus eritematos sistemic, dar și prognosticul.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, incidență, etiologie, patogeneză, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

СКВ является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется усиленным производством патогенных аутоантител и повреждением нескольких органов и систем [18].

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения молодого (15-25) возраста, чаще женщин во время беременности и в послеродовом периоде китайской национальности и черной расы. Зарегистрирована высокая распространенность СКВ среди кровных родственников.

Этиология

Ж. А. James и Ж. М. Roberson [16] сообщают, что экспериментальными исследу-

дованиями, опубликованными в 2009, 2010, 2011 годах, доказана роль вируса Эпштейна-Барра причиной развития СКВ. Обсуждается также роль бактериальной инфекции, токсических веществ, некоторых лекарственных препаратов, наследственной предрасположенности, нарушения гормональной регуляции и других причин в развитии СКВ.

В настоящее время полиэтиологическая концепция возникновения СКВ является основной.

Патогенез

При СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 из более чем 2000 потенциальных аутоантигенных клеточных компонентов, из которых наиболее важными являются молекулы ДНК, РНК и др. Так, N. M. Lazareva et al. [17] при СКВ выявляли антиядерный фактор в 84% и 86% случаев, аутоантитела – в 55% и 39% случаев к двойной спирали ДНК.

Характерным при СКВ являются разнообразные дефекты клеточного иммунитета. Так, лимфацидные клетки Th-17, стимулированные эстрогенами, гиперпродуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-17, ИЛ-17А, ИЛ-17F и др., играющие решающую роль в воспалении тканей, и противовоспалительные ИЛ-10, ИЛ-6 и др., играющие центральную роль в борьбе с воспалительным процессом [5, 12, 21, 25, 26].

Наблюдается активация В-лимфоцитов в сыворотке крови синтезирующих антиядерные антитела и моноцитов, способствующих развитию патогенеза [15]. Отмечается также нарушение гормональной регуляции у женщин – избыточный синтез эстрогенов и пролактина и недостаток андрогенов, у мужчин – тенденция к гипoadрогенемии и гиперпродукции пролактина [1]. L. H. Lian et al. [20] утверждают, что генотип ID у населения в Малайзии является потенциальным риском развития СКВ. Полиморфизм гена SNP r. s. 3748814 может быть в значительной степени связан с предрасположенностью к СКВ в китайском населении, сообщают I. Ma et al. [21].

A. P. Grammatikos, G. C. Tsokos [9] считают, что СКВ возникает в результате совместных действий нескольких генетических, инфекционных, гормональных и иммунорегуляторных факторов, направленных на гиперпродукцию аутоантител.

Повреждение внутренних органов при СКВ связано в первую очередь с гуморальными иммунными реакциями. Развитие волчаночного нефрита обусловлено локальным формированием иммунных комплексов в почечных клубочках с повреждением эндотелия цитокином ИЛ-1 и активностью лейкоцитов [1].

Подводя итог познания причин и механизмов развития СКВ, D. Eilat, M. Wabl [8] считают, что, несмотря на значительные достижения в понимании основных механизмов в области иммунологии, в выяснении этиологии и патогенеза СКВ был достигнут небольшой прогресс.

Клиника

При развернутой клинической картине СКВ характерна полиорганный симптоматика: слабость, лихорадка, снижение массы тела, повреждение кожи (эритема лица в виде «бабочки», кожные геморрагии, дискоидные элементы – эритема, инфильтрация, атрофия, диффузная гиперпигментация и др.), волосистой части головы, ногтей в 55-90% случаев, слизистых оболочек (афтозный стоматит), суставов кистей (по данным M. Serovec et al. [3], началом заболевания СКВ в 52,6% случаев был артрит – диагноз подтвержден положительным титром антинуклеиновых антител – АНА), связочного аппарата (тендениты), мускулатуры (миалгии, атрофия), асептические некрозы костей, остеопороз, повышенная чувствительность к инсоляции, капилляриты. Поражаются дыхательная (плеврит, острый волчаночный пневмонит, легочные геморрагии), сердечно-сосудистая (перикардит, пороки сердца, патология сосудов), пищеварительная (афтозный стоматит, гастрит, гепатит, асцит и др.), мочевиная – волчаночный нефрит (по данным V. Brugos et al. [2], нефрит был у 40-60% больных СКВ с развитием почечной недостаточности у 16-27% больных), нервная системы (хорея, инсульт, периферические невриты, миэлопатия, депрессии и т.д.). Поражаются также органы зрения, слуха и отмечаются эндокринные нарушения.

В клинике СКВ различают варианты течения: острое, подострое и первично-хроническое.

Острое течение характеризуется быстрым развитием и проявлением, включая поражение почек и центральной нервной системы (ЦНС), с полиартритом, лейкоцитозом, гепатоспленомегалией, нефритом с высокой иммунологической активностью чаще в детском и подростковом возрасте (крайне неблагоприятный прогноз).

Подострое течение характеризуется неспецифическими симптомами с поражением кожи (кольцевидные высыпания), суставов с волнообразным протеканием (обострениями и ремиссиями), чаще у мужчин.

Первично-хроническое течение характеризуется длительным превалированием одного или нескольких симптомов – дискоидные высыпания, синдром Рейно, артрит, синдром Шегрена, геморрагические нарушения и т.д. Множественные ограничения в суставах развиваются через 5-10 лет. Прогноз более благоприятный, если болезнь развилась после 50 лет.

Диагностика

Для диагностики СКВ американская коллегия ревматологов предложила следующие критерии:

- 1) скуловая сыпь;
- 2) дискоидная сыпь;
- 3) светосенсибилизация;

- 4) язвы слизистой оболочки рта;
- 5) артрит;
- 6) серозиты;
- 7) поражение почек;
- 8) неврологические;
- 9) гематологические;
- 10) иммунологические нарушения;
- 11) повышение титра антинуклеарных антител.

Коллегия ревматологов считает, что для диагноза СКВ достаточно 4 из 11 критериев.

Для уточнения диагноза СКВ применяют: лабораторные – общеклинические (анализ крови, мочи – увеличение СОЭ, анемия, лимфопения, тромбоцитопения, протеинурия); биохимические (увеличение уровня СРБ); иммунологические (по данным N. M. Lazarevoi et al. [17] и других, были выявлены к двойной спирали ДНК антиядерный фактор в 84-86%, аутоантитела в 55% и 39% случаев, увеличение антител к фосфолипидам, снижение общей гемолитической активности комплемента СН50); инструментальные методы исследования. Проводят также дифференциальную диагностику с синдромом лекарственной волчанки, инфекционными заболеваниями – ВИЧ, гепатитом В, С, сывороточной болезнью и др.

Активность СКВ определяется при помощи индексов с бальной системой оценки.

Госпитализации подлежат больные при быстро прогрессирующем варианте течения с волчаночным нефритом, с почечной недостаточностью и другими осложнениями (пневмонит).

Лечение

Целью лечения является достижение ремиссии, предотвращение поражения жизненно-важных органов (почек, ЦНС и др.), уменьшение побочных действий лекарств и улучшение качества жизни.

За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении СКВ и волчаночного нефрита [4].

Лечение СКВ кортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон) по-прежнему остается основным терапевтическим вариантом [10].

Доза кортикостероидов зависит от активности процесса. С низкой активностью назначают до 10 мг/сутки, умеренной – 20-40 мг/сутки в течение четырех недель с последующим снижением дозы до поддерживающей. При высокой активности с поражением почек, ЦНС применяют высокие дозы от 4 до 12 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы 5-10 мг/сутки. С целью достижения быстрого эффекта больным с высокой активностью применяют пульс-терапию – 500-1000 мг метилпреднизолона внутривенно, капельно, в течение 30 мин., три дня подряд [1].

При резистентности к глюкокортикоидам или развитием побочных явлений от них и высокой

иммунологической активности на этапах лечения назначают иммунодепрессанты – цитостатики. I. N. Hong et al. [13] для лечения СКВ с минимальной активностью применял с эффективностью препарат мукофенолятмофетил. При кожных и суставных проявлениях СКВ M. N. Islam et al. [14] лечили метотрексатом 10 мг в неделю или гидроксихлорохином по 150 мг ежедневно в течение 24 недель. За этот срок значительно улучшились параметры болезни. Авторы утверждают, что низкие дозы метотрексата также эффективны как и дозы гидроксихлорохина.

В тяжелых случаях, особенно с волчаночным нефритом, E. Nachulla et al. [11] назначали комплексы, состоящие из циклофосамида и азотиоприна, высоких доз кортикостероидов и иммунодепрессантов, последние с биологическими препаратами – ритуксимабаб, белимумаб, иммунодепрессанты с интерфероном – альфа и т. д. При тяжелом течении СКВ комплексы цитостатиков рекомендуют применять и A. Mathian et al. [23].

A.A. Demin et al. [7] с тяжелым вариантом течения СКВ и устойчивым к стандартной иммунодепрессивной терапии применяли высокие дозы цитостатиков (неизвестно каких) и гемопоэтические стволовые клетки. Комбинированное лечение привело к полной ремиссии у большинства и к снижению активности у части больных после одномесечной терапии. Выживаемость больных за пятилетие составила 70%.

При применении иммунодепрессантов необходим частый контроль общих анализов крови, мочи и консультация окулиста. При тяжелом варианте течения СКВ применяют плазмаферез. В настоящее время, ввиду токсичности иммунодепрессантов и стероидов, ориентация в лечении СКВ направлена на исследование интерферона – альфа и гамма и биологических препаратов – ритуксимаб, белимумаб, окрелизумаб при разной степени активности патологического процесса [6, 11, 19, 22].

A. Naveed et al. [24] сообщают, что за период с 1987 по 2009 годы 730 пациентам СКВ, находящимся на диализе, была сделана пересадка почки. Выживаемость трансплантата была превосходной, отмечают авторы.

При тяжелом поражении сустава/суставов проводят эндопротезирование.

Экспертиза нетрудоспособности (группа инвалидности) зависит от тяжести поражения внутренних органов. При 20-летней давности болезни выживаемость составляет 60-70% [1].

Профилактика

Профилактика заключается в предотвращении вспышек (обострений), интоксикаций и долгосрочных осложнений.

Больные должны быть хорошо проинструктированы в понимании своей болезни: соблю-

дать режим труда, отдыха, быта, диеты; делать физические упражнения, уменьшить пребывание на солнце, прекратить курить, злоупотреблять алкоголем; поддерживать постоянный контакт с медицинским персоналом, проводить долгосрочное лечение кортикостероидами (менее 10 мг/сутки), а при недостаточной эффективности или выраженных побочных явлений и иммунодепрессантами препаратами, в частности азотиоприном [11], лечить сопутствующие заболевания и т. д.

В свою очередь и медперсонал – врачи, сестры – должны быть более доступны для таких больных.

В заключение следует отметить, что еще недостаточно изучены этиология и патогенез, а посему и не проводится первичная профилактика СКВ. Из-за выраженных побочных явлений при лечении кортикостероидами и цитостатиками, следует совершенствовать существующие методы лечения, как отдельными, так и комплексами препаратов при различной степени активности болезни, изыскивать новые препараты, более эффективные и менее токсичные и т. д.

Литература

1. Клюквина Н.Г. *Системная красная волчанка*. В: Ревматология. Национальное руководство. Москва: Геотармедия, 2008, с. 419-447.
2. Brugos B., Vincze Z., Sipka S., Szegedi G., Zeher M. *Serum and urinary cytokine levels of SLE patients*. In: Pharmazie. 2012 May; nr. 67(5), p. 411-413.
3. Cerovec M., Anić B., Padjen I., Cikes N. *Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia*. In: Croat Med. J., 2012 Apr.; nr. 53(2), p. 149-154.
4. Chan T.M. *Recent progress in the treatment of proliferative lupus nephritis*. In: Am. J. Med., 2012 Jul.; nr. 125(7), p. 642-648. Epub 2012 May 16. Review.
5. Chatterjee M., Rauen T., Kis-Toth K., Kytтарыs V.C., Hedrich C.M., Terhorst C., Tsokos G.C. *Increased expression of SLAM receptors SLAMF3 and SLAMF6 in systemic lupus erythematosus T Lymphocytes promotes Th17 differentiation*. In: J. Immunol., 2012 Feb. 1; nr. 188(3), p. 1206-1212. Epub 2011 Dec. 19.
6. Chugh P.K. *Lupus: novel therapies in clinical development*. In: Eur. J. Intern. Med., 2012 Apr.; nr. 23(3), p. 212-218. Epub 2011 Nov 26. Review.
7. Demin A.A., Koslov W.A. et al. *Late results of high-dose immunosuppressive therapy with autotransplantation of hematopoietic stem cells in patients with severe refractory systemic lupus erythematosus*. In: Klin. Med. (Mosk), 2011; nr. 89(5), p. 44-49. Russian.
8. Eilat D., Wabl M. *B cell tolerance and positive selection in lupus*. In: J. Immunol., 2012 Jul. 15; nr. 189(2), p. 503-509.
9. Grammatikos A.P., Tsokos G.C. *Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus*. In: Trends Mol. Med., 2012 Feb.; nr. 18(2), p. 101-108. Epub 2011 Dec. 15. Review.
10. Gumkowska O., Kotyla P.J., Kucharz E.J. *Biologic therapy and new therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus*. In: Pol. Merkur. Lekarski., 2012 May; nr. 32(191), p. 318-322. Review. Polish.
11. Hachulla E. *What's new in internal medicine: emerging treatments for systemic lupus erythematosus*. In: Ann. Dermatol. Venereol., 2011 Dec.; nr. 138 Suppl. 4, p. s241-s244. Review. French.
12. Hedrich C.M., Rauen T., Kis-Toth K., Kytтарыs V.C., Tsokos G.C. *CAMP-responsive element modulator α (CREM α) suppresses TL-17F protein expression in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus (SLE)*. In: J. Biol. Chem., 2012 Feb. 10; nr. 287(7), p. 4715-4725. Epub 2011 Dec. 19.
13. Hong Y.H., Yun D.Y., Jung Y.W., Oh M.J., Kim H.J., Lee C.K. *A case of minimal change disease treated successfully with mycophenolatemofetil in a patient with systemic lupus erythematosus*. In: Korean J. Intern. Med., 2011 Dec.; nr. 26(4), p. 470-473. Epub 2011 Nov. 28.
14. Islam M.N., Hossain M., Haq S.A., Alam M.N., Ten Klooster P.M., Rasker J.J. *Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus*. In: Int. J. Rheum. Dis., 2012 Feb.; nr. 15(1), p. 62-68. Doi: 10.1111/j. 1756-185x. Epub 2011 Sep. 21.
15. Joo H., Coquery C., Xue Y., Gayet I., Dillon S.R., Punaro M., Zurawski G., Banchereau J., Pascual V., Oh S. *Serum from patients with SLE instructs monocytes to promote IgG and IgA plasmablast differentiation*. In: J. Exp. Med., 2012 Jul. 2; nr. 209(7), p. 1335-1348. Epub 2012 Jun. 11.
16. James J.A., Robertson J.M. *Lupus and Epstein-Barr*. In: Curr. Opin. Rheumatol., 2012 Jul.; 24(4), p. 383-388. Review.
17. Lazareva N.M., Lapin S.V., Mazing A.V., Bulgakova T.V., Ilianova E.P., Maslinskii A.L., Totolian A.A. *The optimization of techniques complexes of serologic diagnostics of connective tissue systemic diseases*. In: Klin. Lab. Diagn., 2011 Dec.; nr. 12, p. 12-17.
18. Liu Z., Davidson A. *Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances*. In: Nat. Med., 2012 Jun. 6; nr. 18(6), p. 871-882. doi: 10.1038/nm.2752. Review.
19. Lichtman E.I., Helfgott S.M., Krieger M.A. *Emerging therapies for systemic lupus erythematosus--focus on targeting interferon-alpha*. In: Clin. Immunol., 2012 Jun.; nr. 143(3), p. 210-221. Epub 2012 Apr. 6. Review.
20. Lian L.H., Lau T.P., Ching A.S., Chua K.H. *Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism does not play a major role in the susceptibility of Malaysian systemic lupus erythematosus patients*. In: Genet. Mol. Res., 2012 Apr. 10; nr. 11(2), p. 863-871.
21. Ma Y., Tian J., Cen H., Li J., Xu W.D., Wang D.G., Pan H.F., Ye D.Q. *Association of c-Jun gene polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Chinese population*. In: DNA Cell Biol., 2012 Jul.; nr. 31(7), p. 1274-1278. Epub 2012 Apr. 10.
22. Magistroni R. *Monoclonal antibodies in nephrology: a delicate balance between curative potential, evidence of effectiveness, and toxicity*. In: G. Ital. Nefrol., 2012 May-Jun.; nr. 29(3), p. 283-291; discussion 292. Italian.
23. Mathian A., Arnaud L., Amoura Z. *Treatment of systemic lupus erythematosus*. In: Rev. Prat., 2011 Nov.; nr. 61(9), p. 1263-1265, 1269-1270. French.
24. Naveed A., Nilubol C., Melancon J.K., Girlanda R., Johnson L., Javadi B. *Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus*. In: Transplant Proc., 2011 Dec.; nr. 43(10), p. 3713-3714.
25. Okamoto A., Fujio K., Okamura T., Yamamoto K. *Regulatory t-cell-associated cytokines in systemic lupus erythematosus*. In: J. Biomed. Biotechnol., 2011; p. 463412. Epub 2011 Dec. 18. Review.
26. Su D.L., Lu Z.M., Shen M.N., Li X., Sun L.Y. *Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE*. In: J. Biomed. Biotechnol., 2012; p. 347141. Epub 2012 Feb. 15. Review.

Представлена 18.05.2015