

УДК 616.5-002.525.2-031.81-02-092-08

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Роженцева Д.А., Данилова В.К., Казанцева М.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Системная красная волчанка – хроническое аутоиммунное заболевание, которым страдает более 5 миллионов представителей всех рас. Заболеваемость колеблется в пределах 4-250 случаев на 100000 населения в год. В гендерных группах преобладают женщины, но исключением является пубертатный период, когда среди девочек и мальчиков заболеваемость одинакова. Свое название болезнь получила еще в Средневековье, благодаря характерному признаку – сыпи на переносице и щеках, напоминающей места волчьих укусов. Существует множество факторов, способствующих и влияющих на развитие данного заболевания. Механизм возникновения и течения болезни влияет на варианты течения и отдельные ее проявления. Наиболее сложной задачей для врачей является проведение патогенетической и симптоматической терапии СКВ, которые нашли отражение в клинических примерах пациентов с данным заболеванием в Пермском крае. Значимость СКВ обусловлена высоким уровнем поражения жизненно важных органов, приводящих к летальному исходу или потере трудоспособности.

Ключевые слова: СКВ, патогенез, пациенты, заболевание, органы, глюкокортикоиды

MODERN VIEW ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Rozhentseva D.A., Danilova V.K., Kazantseva M.I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease that affects more than 5 million members of all races. The incidence varies between 4-250 cases per 100,000 population per year. Women predominate in gender groups, but the exception is the pubertal period, when the incidence among girls and boys is the same. The disease got its name back in the Middle Ages, thanks to a characteristic sign – a rash on the bridge of the nose and cheeks, reminiscent of the place of wolf bites. There are many factors that contribute to and influence the development of this disease. The mechanism of the onset and course of the disease affects the variants of the flow and its individual manifestations. The most difficult task for physicians is to carry out pathogenetic and symptomatic therapy for SLE, which are reflected in clinical examples of patients with this disease in the Perm Krai. The importance of SLE is due to the high level of damage to vital organs, leading to death or disability.

Keywords: SLE, pathogenesis, patients, disease, organs, glucocorticoids

Актуальность исследования

Россия, как и большинство стран мира тесно столкнулась с проблемой 21 века – аутоиммунными заболеваниями. Одно из таких заболеваний – системная красная волчанка (СКВ). В 1850 году французский дерматолог Пьер Казенав описал кожную форму болезни и назвал «красная волчанка». Через 27 лет венский дерматолог Мориц Капоши выделил две формы СКВ: диссеминированную и дискоидную, описал клинические признаки проявления обеих форм. В России первые данные о СКВ появились при удалении у пациента чешуек в области скуловых дуг советским дерматологом Г.И. Мещерским. Обратная сторона чешуек имела вырост, напоминающий фолликулярный гиперкератоз («гусиная кожа»). В 1911 году врач дал определение «острая красная волчанка». Патоморфологическим

описанием занимался И.В. Давыдовский. С 1956 года Е.М. Тареев, О.М. Виноградова изучив и проанализировав 150 наблюдений заболевания, описали его патогенез и лечение. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в России около 0,1% взрослого населения страдает системными заболеваниями соединительной ткани, из которых системная красная волчанка является наиболее распространенным. По статистике, во всем мире СКВ страдает более пяти миллионов человек, у двух третей из них заболевание протекает с частыми обострениями. При этом без соответствующего лечения ремиссия (период отсутствия признаков активного аутоиммунного воспаления) достигается очень редко, и болезнь может быстро закончиться летально [7]. Выживаемость через 10 лет после постановки диагноза – 80%, через 20 лет – 60% [5]. Общественная значимость СКВ состоит в том, что забо-

леванию подвержены лица 14-65 лет, чаще женщины с 18 до 35 лет.

Системная красная волчанка – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [3].

В настоящее время этиология СКВ изучена не до конца, однако проводятся исследования, посвященные изучению роли ведущих факторов, участвующих в развитии заболевания: вирусной инфекции, генетического фактора и половых гормонов. Гипотеза о роли вирусной инфекции стала актуальной, в результате обнаружения в лимфоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках больных СКВ структур, напоминающих нуклеопротеиды вирусов. Микроскопически исследовались пораженные органы: кожа, синовиальная жидкость, почки и печень. В крови у пациентов так же были обнаружены циркулирующие антитела (АТ) к вирусам краснухи, парагриппа и кори. СКВ способно развиваться и прогрессировать на фоне иммунодефицита. Генетический фактор, определяющий склонность к развитию заболевания, представляет собой главный комплекс гистосовместимости (HLA). У больных СКВ наблюдается доминирование определенных гаплоидных генотипов HLA-системы: I, II или III класса. Частота поражения однойцевых близнецов с одинаковым набором генов выше, чем у разнородных близнецов. Половые гормоны оказывают существенную роль в развитии болезни. В организме больного происходит гиперсекреция эстрогена и пролактина, усиливающих иммунный ответ и недостаточность андрогенов, обладающих иммуносупрессорным действием. У мужчин и женщин в сыворотке крови снижается количество дегидротестостерона и тестостерона, но повышается уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона. Особое влияние на женщин оказывает беременность и роды, прием оральных контрацептивов, на мужчин – синдром Кляйнфельтера.

Сопутствующими факторами заболевания могут являться физические факторы (инсоляция), стресс, токсины, лекарственные препараты, диета.

В основе патогенеза СКВ лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затраги-

вающего многие органы и системы [1]. При прогрессировании заболевания происходит увеличение пролиферации стволовых клеток, преждевременная инволюция тимуса, нарушение продукции тимозина и тимопоэтина, что приводит к нарушению иммунных и ростовых процессов. Происходит резкое увеличение Т-супрессорной активности, способствующей повышению интерферона- γ , активирующего течение СКВ, и снижению интерлейкина-2 (IL-2). Гиперактивность Т-хелперов способствует гиперактивации В-лимфоцитов, вызывающей возрастание скорости их пролиферации и дифференцировки. Гиперсекреция IgG, IgM в кровотоке и IgA в слюне сопровождается уменьшением IL-12, ингибирующего спонтанную продукцию иммуноглобулинов.

Т-лимфоциты приводят к повышению синтеза АТ и продукции ауто-АТ. Ауто-АТ непосредственно воздействуют против компонентов клетки: лизосом, микросом, митохондрий; ядерных компонентов: ДНК, РНК, гистонов, нуклеопротеиновых комплексов; клеток крови [8].

Избыточная реактивность В-лимфоцитов обуславливает гиперактивность циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Осаждение ЦИК на базальной мембране сосудов микроциркуляторного русла приводит к повреждению эндотелия, вследствие чего возрастает гиперпродукция коллагена и утолщение базальных мембран, сужение просвета сосудов. Возникающая микроангиопатия способствует повреждению внутренних органов и синдрому Рейно. Влияние ЦИК на соединительную ткань приводит к гиперпродукции гликозаминогликанов, коллагена, протеогликанов и фибронектина, вызывающих склеродермические поражения кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. ЦИК участвуют в активации кининовой системы, системы комплимента по классическому пути и способствуют гиперпродукции медиаторов воспаления из плазмы крови, тканевой жидкости и клеток, что приводит к иммунному воспалению в тканях и органах. Таким образом ауто-АТ оказывают опосредованное влияние через образование ЦИК.

Клиническая картина СКВ полисимптомна: первые признаки болезни сопровождаются поражением одного или двух органов. В зависимости от периода заболевания клинические проявления модифицируют у разных больных. Начало заболевания протекает с повышением температуры тела, достигая 41 °С, со снижением аппетита и развитием

анорексии в течение нескольких месяцев, появляется усталость, недомогание, снижается работоспособность. Поражение кожи и ее придатков наблюдается у 55-90% больных и сопровождается появлением эритематозных высыпаний на лице в области скуловых дуг и переносицы («бабочка»), алопеции, фтосенсебилизации на открытых участках тела, на ногтях образуется диффузная краснота полунуний. В период обострения болезни слизистые оболочки полости рта и носа, на конъюнктиве и гениталиях поражаются у 7-40% пациентов. Появляется гиперемия, отечность, участки с геморрагическими вкраплениями, афтозный стоматит, люпус-хейлит, протекающий с серозно-кровянистыми корками и трещинами на губах. Наиболее частым признаком, в 90% случаев, является поражение суставов (кистей, лучезапястных, локтевых, коленных), связочного аппарата, скелетной мускулатуры. Заболевания опорно-двигательного аппарата носят симметричный характер, рецидивируют, сопровождаются болезненностью и ограничением движений в суставе. В результате системного воспаления при СКВ развиваются асептические некрозы костей, ведущие к частым переломам. В 4% случаев у пациентов встречается волчаночный плеврит. Он характеризуется лихорадкой, кровохарканьем, кашлем, образованием инфильтрата в нижних отделах легких. Поражение сердечно-сосудистой системы распространено у 50-90% больных. Патологические процессы распространяются на перикард, миокард и эндокард, а так же на коронарные артерии. При СКВ у 50% пациентов наблюдается поражение органов желудочно-кишечного тракта. Развитие язв на слизистой внутренних органов и полости рта зачастую связано с длительным действием глюкокортикоидной терапии и нестероидными противовоспалительными средствами, применяемыми во время лечения заболевания, а так же обусловлено нефротическим синдромом. Патологические процессы в почках наблюдаются у большинства пациентов. Развитие волчаночного нефрита проявляется в течение первых пяти лет СКВ. Волчаночный нефрит зачастую протекает с обострениями, которые могут прогрессировать при возникновении сопутствующих заболеваний: геморрагический цистит, пиелонефрит, нефропатия, холецистит. Органы зрения, слуха и эндокринные нарушения появляются очень редко, осложнением может являться сахарный диабет. 12% пациентов отмечают жалобы на постоянные длительные головные боли, не купирующиеся лекарственными препаратами.

Выбор лечения СКВ зависит от результатов обследования и выявления поражаемых органов, степени активности заболевания. Каждого больного с выраженными клинико-лабораторными признаками СКВ необходимо лечить в условиях стационара с использованием лекарственных препаратов. С целью воздействия на иммунные процессы, возникающие при СКВ, применяют глюкокортикоиды (ГК), цитостатические (ЦТП) и аминохинолиновые (АП) препараты. Глюкокортикоиды – лекарственные средства, при применении которых достигается максимальный эффект при минимальных дозах. Лечение высокими дозами составляет 1-2 месяца, при получении положительного результата, доза постепенно снижается. Лечение при СКВ пожизненное. Благодаря применению ГК снижается прогрессирование и активность заболевания, наступает ремиссия. Препараты оказывают противовоспалительное действие, снижая активность клеточных и гуморальных факторов. При воздействии на клеточные факторы ГК тормозят образование медиаторов воспаления: простагландинов, лейкотриенов и гистамина из лизосом, тучных клеток и базофилов; на гуморальные – снижают активность кининовой системы, снижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента (по классическому пути). Таким образом, подавляют развитие иммунного воспаления. Оказывая иммунодепрессивное действие, ГК тормозят миграцию стволовых клеток костного мозга, подавляют активность Т- и В-лимфоцитов, угнетая высвобождения цитокинов (ИЛ-2, интерферона-гамма) из лейкоцитов и макрофагов, блокируют Fc-рецепторы к иммуноглобулинам. Применяются при отсутствии должного терапевтического эффекта от ГК и при побочных явлениях от ГК в условиях стационара. При остром течении СКВ используются в сочетании с ГК с самого начала лечения. ЦТП оказывают иммунодепрессивное действие, подавляя пролиферацию В-лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе. Аминохинолиновые препараты применяют при СКВ низкой активностью в дополнение к ГК, способствуют поддержанию ремиссии и предупреждают рецидивы. АП уплотняют лизосомальные мембраны и препятствуют выходу лизосомальных ферментов, нарушают редупликацию ДНК, синтез РНК, подавляют свободнорадикальные процессы, ослабляют активность протеолитических ферментов (протеазы и коллагеназы), лейкоцитов, хемотаксис лимфоцитов.

Для воздействия на отдельно резко выраженные синдромы – мочегонные и гипотензивные средства, сердечные гликозиды, гепарин. Лечение и профилактика осложнений иммунодепрессивной терапии проводится при использовании противовоспалительных и сахаропонижающих препаратов, антибиотиков, противогрипковых средств, препаратов калия, ощелачивающих средств, НПВС, витаминов, и соблюдении диеты [2; 4].

Лабораторно – инструментальные исследования при СКВ проводят с целью определения основного заболевания и сопутствующих патологий. Лабораторные тесты позволяют установить изменения состава крови: лейкопения, тромбоцитопения, антинуклеарный фактор (антитела к Smith), снижение общей гемолитической активности комплимента и его компонентов, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к фосфолипидам; мочи: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. Инструментальные методы исследования включают проведение рентгенографии, УЗИ, МРТ, КТ внутренних органов, денситометрии, бронхоскопии, ЭКГ, ЭхоКГ, ангиографии, эзофагогастродуоденоскопии, электроэнцефалографии, функциональные тесты при наличии показаний.

Течение СКВ зависит от поражения жизненно важных органов и своевременно проведенной терапии.

Цель работы: изучить специальную литературу о патогенезе и принципах патогенетической терапии системной красной волчанки (СКВ). Подтвердить литературные данные клиническими примерами в отношении фармакотерапии СКВ в Пермском крае.

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 8 пациентов с СКВ за период с 2008 по 2016 год в терапевтических отделениях МУЗ «ГКБ № 4» г. Перми, ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», ГБУЗ ПК «Осинская ЦРБ».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ историй болезни показал, что заболеванию подвержены в 88% случаев женщины и в 12% – мужчины в возрасте 20-55 лет. В 88% случаев наблюдалось хроническое течение СКВ II – III степени активности, в 12% – острое. Среди сопутствующих заболеваний у большинства пациентов с СКВ были выявлены диффузные поражения соединительной ткани, суставов, синдром Рейно и холецистит.

В качестве патогенетической терапии, направленной на подавление аутоиммун-

ного воспаления, всем пациентам были назначены глюкокортикоиды – Преднизолон. Для симптоматической терапии, применяемой с целью предотвращения и компенсации побочных эффектов глюкокортикоидов, использовали антисекреторные препараты (блокаторы H_2 гистаминовых рецепторов и блокаторы H^+/K^+ -АТФазы) в 50% случаев; НПВС у 38% пациентов; антибиотикотерапия (цефалоспорины, гликопептиды и карбапенемы) применялась в 38% случаев. В результате проведенной терапии у большинства пациентов наблюдалась положительная динамика лечения

Выводы

Согласно приказу Министерства здравоохранения Р.Ф. № 613н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при системной красной волчанке» от 7 ноября 2012 г. в качестве патогенетической терапии необходимо применять глюкокортикоиды, цитостатики и иммунодепрессивные препараты. Анализ историй болезни пациентов с СКВ показал, что в качестве патогенетической терапии применялись только глюкокортикоиды в связи с достижением хорошего терапевтического эффекта. Симптоматическая терапия проводилась в соответствии с нормативным документом.

Список литературы

1. Клюквина Н.Г., Шекшина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки // Журнал научных статей «РМЖ». – 2002. – № 6. – С. 307.
2. Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения: пат. 2259357 Рос. Федерация: МПК7 С 07 D 239/22/ Кривоногов В.П., Мышкин В.А., Ибатуллин Р.Б., Чернышенко Ю.Н., Козлова Г.Г., Савлуков А.И., Абдрахманов И. Б., Гуляева И. Л., Мышкин И. В. // Патент Российской Федерации № 2259357 Р.Ф.: МПК7 С 07 D 239/22. Приоритет изобретения от 21 июля 2003 г.; заявитель и патентообладатель Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Минздрава РФ. – № 2003122994/04; заявл. 21.07.03; опубл. 27.08.05, Бюл. № 24. 6 с.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 720.
4. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при системной красной волчанке; Приказ министерства здравоохранения РФ от 7 нояб. 2012 г. № 613 н. // Зарегистрировано в Минюсте России 22 янв. 2013 г. № 26662.
5. Осипок Н.В. Системная красная волчанка: учебное пособие для клинических ординаторов, интернов и врачей-курсантов. – Иркутск, 2012. – С. 28. (Иркутский государственный медицинский университет).
6. Резолюция по результатам Научной конференции Общероссийской общественной организации «Ассоциация Ревматологов России» (АРР) «Системная Красная Волчанка» и пресс-конференции «Всемирный день волчанки – заблуждение с женским лицом» – мероприятия, приуроченных к Всемирному дню Волчанки: материалы // Журнал «Трудный пациент». – 2015. – № 5-6. Том 13. – С. 56.
7. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т., 2014. – 324 с.