

УДК 616.5-002.525.2

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ

Локтионова А.А., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Разинькова Н.С.,
Хмелевская И.Г.

Курский государственный медицинский университет (305035, Курская область, г.
Курск, ул. Кольцова 11А), e-mail: nastya.loktionova21@mail.ru

Целью исследования явилась оценка результатов проведенных терапевтических мероприятий у подростков с системной красной волчанкой. Основу работы составили результаты обследования 23 больных системной красной волчанкой (21 девочка и 2 мальчика) в возрасте 12-18 лет (средний возраст- 15,4±1,67 лет), с длительностью заболевания 96,05±0,75 мес. Лечение системной красной волчанки представляет собой сложный процесс, направленный не только на снижение активности и предотвращение рецидивов заболевания, но и уменьшение риска развития необратимых повреждений органов и систем, результативность которого достигается путем длительной непрерывной терапии со строгим соблюдением ее этапности. Сложность выбора лечебной тактики у подростков с системной красной волчанкой обусловлена, прежде всего, многообразием клинических проявлений, возможностью, как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения, неопределенностью прогноза течения и исхода болезни, а также неоднозначностью оценки эффективности лечения. Поэтому, главным принципом лечения больных с данной патологией является персонафицированный подход к назначению базисной терапии с учетом ведущих клинических синдромов заболевания, с включением в лечебные программы генно-инженерных биологических препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков, а также использование их рациональных комбинаций.

Ключевые слова: системная красная волчанка, подростки, лечение, глюкокортикостероиды, осложнения.

SOME ASPECTS OF THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ITS COMPLICATIONS IN ADOLESCENTS

Loktionova A.A., Matvienko E.V., Krivdina N. D., Razinkova N.S., Khmelevskaya I.G.

Kursk state medical University (305035, Kursk region, Kursk, ul. Koltsova 11A), e-mail:
nastya.loktionova21@mail.ru

The purpose of research was the evaluation of results of therapeutic measures taken among teenagers with systemic lupus erythematosus. Basis of the work is the result of inspection of 23 patients with systemic lupus erythematosus (21 girls and 2 boys) at the age of 12-18 years (average age 15,4±1,67 year), with the duration of disease 96,05±0,7 months. The treatment of systemic lupus erythematosus is a complex process, directed not only on decrease in the activity and prevent relapse of the illness, but also on reducing the risk of irreversible damage to organs and systems, the effectiveness of which is achieved by long-term continuous therapy with the strict observance of its stages. The complexity of the choice of therapeutic tactics of teenagers with systemic lupus erythematosus conditioned, first of all, in variety of clinical manifestations, opportunity of a long-term spontaneous remission, and malignant, rapidly progressing, sometimes fulminant course, uncertainty of prognosis of course and outcome of disease, and also in ambiguity in assessing the

effectiveness of treatment. That's why the main principle of treatment of patients with such pathology is the personalized approach to the appointment of basic therapy with accounting for the leading clinical syndromes of the disease with the inclusion in treatment programs genetically -engineered biological products, corticosteroids, cytostatics, and also the use of their rational combinations.

The Key Words: Systemic lupus erythematosus, adolescent, treatment, corticosteroids, complications.

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов, проявляющееся многочисленными клиническими вариациями, непрогнозируемым течением и потенциально неблагоприятным исходом [1,10].

СКВ остается сложным в диагностическом плане заболеванием, несмотря на значительный прогресс в расшифровке механизмов формирования и подходов к фармакотерапии. Наличие многих неспецифических проявлений (лихорадка, потеря массы тела, немотивированная усталость, гемопатия, нефропатия, энцефалопатия, кожная сыпь и др.) затрудняет своевременность диагностики болезни. В связи с вышеуказанным неоднократно пересматривались критерии диагноза данной патологии, и в настоящее время используются расширенные критерии SLICC 2012 г. [3,10].

Многие годы СКВ рассматривали как заболевание с фатальным исходом. Выживаемость к третьему году болезни в 50-х годах составляла всего лишь 50%. Однако разработка новых современных методов лечения с использованием агрессивных схем терапии, а в последние годы — генно-инженерных биологических препаратов — позволяют достичь полной и длительной ремиссии [2,9]. Однако, несмотря на достигнутые высоты современного обследования, верификации диагноза и лечебной тактики, сохраняется высокая летальность в первые 5 лет от начала дебюта СКВ, обусловленная высокой активностью заболевания вследствие развития аутоиммунных кризов и сердечно-сосудистых катастроф [9].

В последние годы значительное внимание исследователей направлено на изучение прогноза СКВ, важным аспектом оценки которого являются не только уровень выживаемости и смертности пациентов, но и длительное сохранение активности болезни, и вовлечение в патологический процесс различных органов и систем [7]. Остается актуальной проблема снижения продолжительности и качества жизни больных с вышеуказанной патологией [5], обусловленная не только сохраняющейся активностью болезни, но также и побочными эффектами проводимой терапии (высокие дозы

глюкокортикоидов и цитостатических препаратов). Особенно это актуально для лиц молодого возраста и подростков, у которых последствия хронической патологии существенно препятствуют их адаптации в современном социуме [4].

В связи с достигнутыми успехами в изучении механизмов формирования болезни определены биологические мишени для воздействия лекарственных средств и поставлены принципиально новые терапевтические цели как по снижению активности и предотвращению рецидивов заболевания, так и по уменьшению риска развития необратимых повреждений органов и систем. Последнее очень важно, поскольку, согласно результатам исследования О. Nived и соавторов (2002), 54% пациентов с 5-летней длительностью заболевания имеют необратимые органые повреждения, немаловажное влияние на формирование которых оказывает также длительное применение лекарственных препаратов [8].

Отличительной особенностью СКВ является хроническое рецидивирующее течение с вовлечением в патологический процесс новых органов и систем на любой стадии болезни [2,3].

Пристальное изучение данной патологии позволило усовершенствовать методы диагностики заболевания, разработать новые схемы иммуносупрессивной терапии [4]. Однако ряд проблем, прежде всего неизвестная этиология СКВ, большая вариабельность клинических проявлений, возможность, как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения продолжают оставаться актуальными и на современном этапе [5].

К основным принципам лечения относятся не только подавление активности волчаночного процесса, но и предупреждение рецидивов и прогрессирования болезни, результативность которых достигается путем длительной непрерывной терапии со строгим соблюдением ее этапности [2,10].

В последние десятилетия активно внедряются в лечебный процесс системной красной волчанки генно-инженерные биологические препараты. Однако, несмотря на множество клинических испытаний новых генно-инженерных биологических средств с попыткой внедрить результаты исследований к практическому применению, клиническая и иммунологическая гетерогенность системной красной волчанки не позволяет дать однозначные рекомендации в отношении эффективности и безопасности применения новых методов лечения [9].

К важнейшим компонентам лечения больных СКВ относятся глюкокортикостероиды (ГК), которые являются препаратами выбора при всех вариантах данной патологии, независимо от активности и длительности болезни, а также их

использование существенно позволяет снизить смертность, улучшить прогноз и качество жизни больных [8]. Однако длительная глюкокортикоидная терапия поднимает ряд вопросов в отношении доз, продолжительности лечения и профилактики осложнений, связанных с приемом данной группы препаратов. Клинический опыт показывает, что индивидуальная чувствительность как к лечебному эффекту, так и к побочному действию довольно вариабельна. Поэтому при выборе индукционной дозы ГК следует учитывать все факторы (индивидуальные особенности пациента, характер течения болезни, органоспецифические нарушения) [10]. Именно, доказанное значительное повреждающее действие глюкокортикостероидов, особенно при их длительном применении, диктует необходимость включения в лечебный процесс применение генно-инженерных биологических средств

В терапевтических схемах лечения используют также цитостатические препараты (ЦСП). Показаниями к включению цитостатических иммунодепрессантов в комплексное лечение больных СКВ в настоящее время считаются прогрессирующее течение, высокая активность, сопровождающиеся поражением жизненно-важных органов и систем [2,5]. Введение в комплекс лечения цитостатиков позволяет подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК, увеличить выживаемость больных, в первую очередь люпус-нефритом. При регулярном наблюдении и индивидуальном подборе препарата и его дозировки, тщательном контроле за терапией удалось значительно снизить число побочных реакций и осложнений [1,6].

В связи с особенностями нейрогуморальной перестройки, происходящей на этапе пубертата у подростков, лечение СКВ представляет определенные трудности [6]. Согласно данным ряда исследователей, как можно раннее назначение ЦСП у детей подросткового возраста позволяет снизить стартовую дозу ГК в 1,5-2,5 раза, уменьшить частоту и тяжесть нежелательных побочных эффектов, достигнуть более быстрой клинико-лабораторной ремиссии [7].

Цель исследования: оценка результатов проведенных терапевтических мероприятий у подростков с системной красной волчанкой.

Материалы и методы. Под наблюдением в клинике находилось 23 больных СКВ (21 девочка и 2 мальчика) в возрасте 12-18 лет (средний возраст- $15,4 \pm 1,67$ лет), с длительностью заболевания $96,05 \pm 0,75$ мес.

Диагноз установлен в соответствии с классификационными критериями (SLICC, 2012) при наличии не менее 4 из 11 признаков [13].

Для оценки функционального состояния органов и систем был проведен комплекс клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных методов исследования.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ (MS Excel, SPSS). Для оценки достоверности отличий использовался t-критерий Стьюдента (p). Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении групп принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение.

В результате анализа данных проведенного исследования установлено, что в клинической симптоматике болезни с наивысшей частотой встречались суставной (82,7%) и кожный (81,3%) синдромы, гемопатия (67,5%), кардит (56,4%), нефрит (39,3%), пульмонит (34,2%), поражения центральной нервной системы (30,4%). Несколько реже регистрировалась нефропатия, проявляющаяся экскрецией белка с мочой до 0,3 г/л, в сочетании с небольшой лейкоцитурией при возрастных показателях артериального давления и сохраненном функциональном состоянии почек, а также антифосфолипидный синдром (10,6%).

Сложность выбора лечебной тактики у подростков с СКВ обусловлена, прежде всего, многокомпонентностью симптоматики, неопределенностью прогноза течения и исхода болезни, а также неоднозначностью оценки эффективности лечения.

Анализируя терапевтические мероприятия у больных с СКВ установлено, что абсолютное большинство из них получали иммуносупрессивную терапию, которая направлена на подавление активности патологического процесса и индукцию ремиссии. Наиболее эффективным противовоспалительным средством на современном этапе остаются глюкокортикостероиды, прежде всего преднизолон и метилпреднизолон. Средняя кумулятивная доза по преднизолону у исследуемых больных составила 10243 ± 1356 мг.

Применение глюкокортикостероидной терапии ассоциируется с широким спектром тяжелых нежелательных реакций, знания которых необходимо для своевременного их диагностирования и устранения, как за счет корректировки дозировок, так и проведения необходимых лечебных мероприятий. Проведенное исследование показало, что побочные проявления ГК наблюдались у 76,3% пациентов с СКВ ($p < 0,01$). Данную группу составили больные с возрастом дебюта заболевания 14,1 лет ($163,07 \pm 4,92$ мес.), подострым вариантом начала болезни (55,5%), выраженной активностью патологического процесса (73,4%, $p < 0,01$), средней кумулятивной дозой ГК по преднизолону 17135 ± 1023 мг и длительностью терапии - 92 ± 11 мес. ($p < 0,01$).

Наиболее частым развивающимся осложнением был кушингоидный синдром (75,4%), проявляющийся увеличением массы тела, перераспределением жировой ткани, появлением полос растяжения, дистрофическими изменениями со стороны кожных

покровов и нарушением менструального цикла. Необходимо отметить, что в динамике, при снижении дозы гормонов, проявления медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга уменьшались.

Одним из главных и серьезных осложнений глюкокортикостероидной терапии является остеопороз, тяжесть которого тесно коррелирует с кумулятивной дозой ГК, а также длительностью их применения. В ходе проведенного исследования установлено, что ГК-индуцированный остеопороз зарегистрирован у 61,3% больных с СКВ. Характер клинических проявлений у данных пациентов включал болевой синдром с области спины при длительном статическом напряжении, переломы в области трубчатых костей, а также развитие аваскулярного некроза. Лечебные программы таких больных содержали препараты кальция и лечебно-физические мероприятия.

Еще одним следствием длительной гормональной терапии у наших пациентов было развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (30,2%), что проявлялось изжогой, тошнотой, болью в эпигастральной области, которые были обусловлены развитием гастрита.

Роль глюкокортикоидной терапии в повышении частоты инфекционных осложнений является общепризнанной. Септические проявления у исследуемых подростков наблюдались у 19,4% случаев. Наиболее частыми гнойными осложнениями были абсцессы и флегмоны, гнойный лимфаденит, фурункулез. Зачастую отмечалось присоединение грибковой флоры.

На фоне высокой активности патологического процесса, сопровождающейся длительным приемом высоких доз ГК, у 2,6% больных регистрировалось нарушение толерантности к глюкозе вплоть до развития стероидного диабета, что требовало постоянного проведения контроля за уровнем глюкозы крови и мочи.

Терапия ГК может осложняться различными психическими нарушениями. Наиболее частыми среди них являются эйфория, депрессия и психозы. Стероидные психические нарушения у исследуемых пациентов встречались достаточно редко – 0,67% случаев.

В 72,4% случаев в течение первых двух лет болезни в лечебные программы были включены цитотоксические препараты, которые применялись сочетано с глюкокортикоидами. Применение ЦСП позволяло снизить стартовую дозу и продолжительность терапии глюкокортикоидами, а также уменьшить частоту и тяжесть их побочных эффектов. Пациентам с тяжелыми вариантами волчаночного процесса (35,6%) проводилась пульс-терапия (внутривенные инфузии метилпреднизолона и циклофосфана в сверхвысоких дозах).

При СКВ высокой активности с поражением почек, центральной нервной системы, легочным васкулитом, тромбоцитопенией, резистентной к стандартной комбинированной терапии, применялись генно-инженерные биологические препараты (27,6%): химерные моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб в дозе 375 мг/м² поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель.

Совместно с базисной терапией в лечебные программы с учетом симптоматики клинических проявлений включались антикоагулянты, антиагреганты, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные и гипотензивные препараты.

Таким образом, главным принципом лечения больных с системной красной волчанкой является персонифицированный подход к назначению базисной терапии с учетом ведущих клинических синдромов заболевания, с включением в лечебные программы генно-инженерных биологических препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков, а также использование их рациональных комбинаций.

Литература.

1. Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Ломанова Г.В. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой //Науч. – практ. ревматол. – 2014. - № 52(4). – С. 410–416.
2. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвиенко Е.В. Индекс повреждения у подростков с системной красной волчанкой //Украинский ревматологический журнал. – 2015. – №2 (60). – С.42-45.
3. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Матвиенко Е.В. Поражение печени при системной красной волчанке //Здоровье ребенка. – 2015. – №4 (64). – С.36-40.
4. Иванова М.М., Соловьев С.К. Достижения и перспективы лечения системной красной волчанки //Терапевтический архив. – 2009. – Т.81, №12. – С.44-47.
5. Клюквина Н.Г., Шекшина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки // Российский медицинский журнал. –2002. – № 6. – С. 307.
6. Костюрина Г.Н., Лебец И.С., Шевченко Н.С. Системные болезни соединительной ткани у детей периода полового созревания: особенности течения и лечения //Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2000. – №6. – С. 68-71.
7. Лебец И.С., Толмачева С.Р., Шевченко Н.С. Особенности проявлений и лечение системной красной волчанки у подростков //Украинский ревматологический журнал. – 2011. – №2. – С.1-5.

8. Середавкина Н.В., Смирнов А.В., Дыдыкина И.С., Решетняк Т.М. Глюкокортикоиды в лечении системной красной волчанки: положительные и отрицательные стороны //Клиницист. – 2014. - №1. – С.63-70.

9. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки //Современная ревматология. – 2013. - №3. – С.33-40.

10. *Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S.* Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus // *Arthr. Rheum.* – 2012. – № 64(8). – P. 2677–2686.