

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ

ИЗ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (ВКЛАД АКАДЕМИКА АМН СССР Е. М. ТАРЕЕВА И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ)

В. М. Остапенко

Смоленская государственная медицинская академия

Системная красная волчанка (СКВ) была распознана последней из основных форм так называемых коллагенозов. В 1872г. венский ученый М. Kaposi [22] разделил lupus erythematosus на две формы - дискоидную и диссеминированную, описав при второй форме в основном общие проявления - лихорадку, лимфаденопатию и др. и фактически заложив этим описанием основу учения о системной волчанке. В период между 1895 и 1903 гг. W. Osler описал многие из характерных признаков данного заболевания, которые известны и в настоящее время. В 1924г. E. Libman и B. Sacks [24], описав 4 случая атипичного веррукозного эндокардита, привлекли внимание к поражению сердца при СКВ и поставили вопрос о существовании этой особой формы болезни наряду с ревматической лихорадкой, при которой эндокардит играет решающую роль. Некоторое время заболевание обозначали как болезнь или синдром Либмана-Сакса. Очередным этапом в изучении СКВ стали исследования G. Baer, P. Klempereger, A. Shifrin [19], которые в 1935 г., изучив клинику и патологическую анатомию 23 случаев болезни, отметили многосистемные поражения и, по существу, поставили вопрос о нозологической самостоятельности СКВ. Дальнейшее развитие учения о данном заболевании связано с именем P. Klempereger [23], патолога из Mount Sinai Hospital в Нью-Йорке, который в 1941 - 1942гг. вместе с соавторами выдвинул принципиально новое обобщение: клинко-патологическую концепцию диффузной болезни коллагена, отнеся к этой группе и СКВ. С этого момента коллагеновые заболевания начали активно изучаться, а СКВ обрела нозологическую самостоятельность. Важнейшим этапом в продвижении изучения СКВ стали исследования клиники Mayo. Сотрудники этой клиники M. M. Hargraves, H. Richmond, R. Morton [20] описали феномен "волчаночных клеток" (LE-клеточный феномен) при диагностических исследованиях образцов костного мозга больных, что послужило началом иммунологической эры изучения СКВ. Крупнейшим событием в истории развития учения о СКВ стало применение глюкокортикоидов (ГК) в 1949 г. P. Hench и соавт. [21] у больных СКВ (вслед за ревматоидным артритом) с поразительным эффектом, наступавшим почти сразу после назначения этих препаратов.

Процесс изучения СКВ в нашей стране представил академик АМН СССР Е. М. Тареев. По его данным: "В отечественной литературе сообщения о СКВ долго носили характер редкой казуистики" [14, с. 8]. Так, отдельные случаи "волчаночного сепсиса" были описаны И. В. Давыдовским (1929), Я. Л. Раппопортом (1941), С. Л. Либерманом (1934). Отечественные авторы говорили, в основном, об аллергическом генезе поражения кожи и внутренних органов. По данным О. М. Виноградовой к 1958 г в отечественной литерату-

ре было описано около 100 случаев СКВ. По словам Е. М. Тареева: "До 1949 года мне, несмотря на многолетние контакты с дерматологами, не пришлось видеть больной СКВ" [11, с.12]. А к 1965 г Евгением Михайловичем с соавторами подробно были изучены уже 150 случаев СКВ (до 1958 г. - 50 человек, с 1959 по 1962 гг. - остальные). Не умоляя значения работ ревматологической школы А. Н. Нестерова, в данном сообщении мы хотели бы остановиться на достижениях Е. М. Тареева и его учеников в изучении СКВ.

Проблемы этиологии и патогенеза являются важнейшими в учении о СКВ. Несмотря на определенные успехи в выявлении иммунологических нарушений при этом заболевании, а также вирусных и генетических аспектов, до сегодняшнего дня "СКВ - прототип аутоиммунных заболеваний - остается наиболее тяжелым и загадочным страданием для человека" [1, с. 1031]. Начиная с самых первых случаев наблюдения СКВ, проблема этиологии и патогенеза становится объектом изучения Е. М. Тареева и его сотрудников. Опираясь на анализ всего спектра литературы по этой проблеме, а также на данные собственных исследований, Е. М. Тареев на I Всероссийском съезде терапевтов в 1958г. в программном докладе "Проблема коллагенозов в терапевтической клинике" высказался однозначно против инфекционной природы коллагенозов, в том числе и СКВ. По мнению Е. М. Тареева: "Против распространенного мнения о септической природе СКВ и других "больших" коллагенозов говорит уже факт ущажения их именно в эру сульфаниламидов и антибиотиков, устойчивость лихорадки к противомикробным средствам и быстрое ее снижение от десенсибилизирующей терапии" [5, с. 231]. Следует обратить внимание, что такая принципиальная позиция Е. М. Тареева по проблеме инфекции в развитии СКВ, отрицание этиологической роли стрептококкового сепсиса или стрептококковой очагой инфекции была очень важна (хотя и вызвала много споров и была признана не сразу), в первую очередь, с точки зрения правильной тактики ведения больных СКВ и успешности их лечения. Так, в заключительном слове на том же съезде Е. М. Тареев высказался продолжения использования некоторыми клиницистами термина "волчаночный сепсис". По его мнению: "Нередко все еще стремятся доказывать, что у больного септическая картина, септическое состояние только потому, что его лихорадит, у него увеличена селезенка, белок в моче и пр. Я снова хочу подчеркнуть, что к инфекционной концепции больших коллагенозов надо относиться весьма скептически, и это особенно важно потому, что если при ревматизме и ревматоидном артрите можно широко применять антибиотики, то при больших коллагенозах, например при системной волчанке, стрептомицин и сульфаниламиды могут принести больному большой вред" [6, с. 287].

Особое место в представлениях Е. М. Тареева о СКВ занимает идея об этиологической роли лекарств в развитии заболевания. Еще в 1958 г. Е. М. Тареев приводил наблюдение двух пациенток с типичной СКВ, которая проявил-

лась у первой на 9-й день после введения противодифтерийной сыворотки (т. е. как болезнь девятого дня), а у другой, страдавшей до того плевритом, – впервые после применения стрептомицина [4]. Уже в 1965 г. Е. М. Тареев с соавторами в монографии "Коллагенозы" предложил свою классификацию СКВ, где выделяет обратимую лекарственную форму и вакцинную СКВ. В то время это были смелые предложения, вызывавшие серьезные споры. Высказывались возражения: возможно ли отнесение реакций организма на лекарства или вакцинацию к нозологической форме – СКВ. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения существование лекарственной СКВ. Данная нозологическая форма внесена в группу системных поражений соединительной ткани, представленных в XIII классе Международной классификации болезней X-го пересмотра.

Спустя почти 10 лет после I Всероссийского съезда терапевтов, где проблема коллагенозов подверглась широкому обсуждению, Е. М. Тареев выступает на пленуме правления Всесоюзного научного общества терапевтов (1967) с докладом "Спорные вопросы учения о коллагенозах", где основными причинами коллагенозов называет "умеренно выраженное предрасположение, аллергический, или аутоиммунный, диатез, а также имеющий большее значение фактор внешней среды – гипериммунизацию" [9, с. 3]. По мнению Е. М. Тареева гипериммунизацию обеспечивают применение лекарств, вакцин и сывороток, злокачественные опухоли, инфекции и травмы. Особый интерес к иммунологическим проблемам СКВ позволил именно в клинике Е. М. Тареева впервые в нашей стране провести широкое изучение феномена "волчаночных клеток". Сотрудница клиники Е. М. Тареева Е. И. Новоселова наблюдала не описанный ранее типичный феномен прямо в мазке крови (а не после инкубации сыворотки больного с лейкоцитами *in vitro*, как это было известно из литературы). Исследование Е. М. Тареевым и его учениками иммунологии СКВ явилось несомненным достижением в изучении данной патологии. Так, в 1966 г. была опубликована работа мирового значения, выполненная сотрудниками клиники Е. М. Тареева Т. Г. Траяновой, В. В. Сурай и Г. Я. Свет-Молдавским [18], о цитопатическом действии отмытых лимфоцитов крови больных СКВ и склеродермией (СКЛ) на человеческую эмбриональную культуру трипсинизированных клеток почечного эпителия и фибробластов соединительной ткани. Культура фибробластов разрушалась лимфоцитами больных СКВ и СКЛ, почечного эпителия – только больных СКВ; лимфоциты других больных и контрольных лиц этого эффекта не давали. Аутоантитела к ДНК больных СКВ обнаруживали меньший параллелизм с клиникой и LE-клеточным феноменом. Аналогичная работа американских авторов была опубликована лишь 7 лет спустя. Впервые в клинике Е. М. Тареева были смоделированы аутоиммунные процессы при СКВ. Е. М. Тареев, В. В. Сура, Т. Г. Траянова, И. А. Комиссарова изучали патологию, возникшую при внутрибрюшинном введении крысам полного стимулятора типа Фрейнда, в котором туберкулезные микобактерии были заменены вакциной БЦЖ. Обнаруженный цитопатический эффект лимфоцитов в культуре ткани при экспериментальном аутоиммунном заболевании позволил авторам предположить существенное значение лимфоцитов и в патогенезе аутоиммунных заболеваний человека. Е. М. Тареев и его сотрудники использовали эти предположения для изучения цитопатического эффекта лимфоцитов при системной волчанке. Полученные экспериментальные и клинические данные дали возможность авторам "говорить о роли иммунокомпетентных клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Взгляд на адьюванты как своего рода пусковые механизмы аутоиммунного процесса представляется обоснованным. Можно полагать, что адьювантоподобное действие в определенных условиях могут оказать многие факторы – инфекции, вакцинации, лекарства" [16, с. 11]. В дальнейшем сотрудники кафедры Е. М. Тареева обобщили исследования цитопатического действия на культуру клеток соединительной ткани и почечного эпителия лимфоцитов двух групп больных: СКВ и брайтовым

нефритом. Полученные результаты позволили сделать вывод о "выраженности клеточной гиперчувствительности у больных люпус-нефритом, частоте положительных ответов на антигены соединительнотканые, ядерные и почечные, в отличие от сенсibilизации лишь к антигенам, родственными пораженному "шоковому" органу у больных брайтовым нефритом, преимущественный ответ на почечные антигены" [11, с. 30]. Эти данные представляли огромный интерес для практической медицины, так как Е. М. Тареевым и его учениками была обнаружена четкая корреляция указанных тестов со степенью активности почечного процесса у больных люпус-нефритом и брайтовым нефритом.

Несомненным вкладом в исследование проблем СКВ следует считать клиническое описание и глубокое изучение школой Е. М. Тареева поражений различных органов при этом заболевании. На большом числе наблюдений Е. М. Тареев и его сотрудники показали, что при СКВ поражается мышца сердца, развивается перикардит, а эндокардит отличается значительной обратимостью. Е. М. Тареев, В. А. Насонова (1964), В. С. Аграненко (1966), Н. Г. Гусева (1967) описали недостаточность митрального клапана как следствие эндокардита у больных СКВ, уточнили диагностические признаки волчаночных повреждений сердца [13]. По данным клиники Е. М. Тареева волчаночный порок сердца чаще выявлялся у больных с острым по началу, непрерывно рецидивирующим течением СКВ, длительно леченых ГК. "Волчаночным порокам, еще более чем склеродермическим и ревматоидным, свойственна "доброкачественность" течения, что обусловлено самим характером процесса" [15, с. 9]. "На значительном числе больных СКВ не было отмечено сочетания с ревматическим поражением сердца, что подкрепляет положение о самостоятельности отдельных нозологических форм, объединяемых в настоящее время в группу коллагенозов", – отмечал Е. М. Тареев в своем выступлении на Всесоюзной ревматологической конференции (Москва, 1961) [7, с. 43]. Под руководством Е. М. Тареева Л. И. Несговорова (1965) в клинике Института ревматологии изучала суставной синдром при СКВ. Было показано, что суставно-сухожильно-мышечный синдром не только один из наиболее ранних, но и наиболее стойкий, а иногда и единственный признак СКВ. Клиника поражения почек при СКВ впервые в нашей стране была описана сотрудницей Е. М. Тареева О. М. Виноградовой в 1958 г. Из 50 больных СКВ О. М. Виноградова обнаружила у 47 больных стойкие изменения почек в виде очагового или диффузного нефрита. Позже Е. М. Тареевым было показано значение поражения почек в прогнозе системной волчанки. Поражение почек, по мнению дочери и ученицы Евгения Михайловича – Ирины Евгеньевны Тареевой: "имеет наибольшее значение среди всех волчаночных висцеритов, что объясняется как частотой нефропатий, так и их рефрактерностью к терапии. Присоединение почечного поражения говорит о напряженности иммунологических процессов" [17, с. 595]. Поэтому в 60-е годы к почечной патологии было привлечено большое внимание. Ученики Е. М. Тареева – В. В. Сура и И. Е. Тареева – изучили клинику и диагностику волчаночной нефропатии и особенно нефротического синдрома при СКВ [3]. В крупном руководстве по нефрологии под редакцией Е. М. Тареева, вышедшего в 1972 г. [10], дается детальная характеристика поражения почек при СКВ на основе изучения 200 больных волчаночным нефритом, наблюдавшихся на протяжении 1957 – 1970 гг. в клинике терапии и профессиональных заболеваний I ММИ им. И. М. Сеченова. Е. М. Тареев и его сотрудники выделили три основных клинических варианта волчаночного нефрита: латентный нефрит, хронический гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом и хронический нефрит нефротического типа; описали определенные клинико-лабораторные особенности, которые позволяют заподозрить именно волчаночную природу нефротического синдрома. По мнению авторов: "Проявление нефропатии при СКВ ухудшает прогноз болезни, отражая высокую активность волчаночного процесса" [10, с. 614]. Ученицы Е. М. Тареева З. Г. Апросина и И. Е. Тареева провели пер-

вые в нашей стране наблюдения люпоидного гепатита, а О. М. Виноградова и М. А. Потекаева описали люпоидную реакцию с наличием волчаночных клеток при туберкулезе. По материалам изучения клиники висцеритов, а также по другим вопросам патологии СКВ под руководством Е. М. Тареева (О. М. Виноградова, П. А. Спасская, В. С. Моисеев, Л. И. Несговорова, В. С. Аграненко, И. А. Борисов, И. М. Кутырина, Н. Н. Прозоровская, Р. Г. Филимонова, В. А. Насонова, В. В. Сура, И. Е. Тареева, Т. Г. Траянова) были защищены целый ряд кандидатских и докторских диссертаций. Причем кандидатская диссертация О. М. Виноградовой "Системная красная волчанка в клинике внутренних болезней" (1958) была первым исследованием такого уровня по данной проблеме в нашей стране. В 1972 году В. А. Насонова опубликовала монографию "Системная красная волчанка" и в дальнейшем продолжила глубокое изучение СКВ, фактически возглавив данное направление в отечественной клинической медицине. Среди важнейших публикаций по проблеме СКВ следует назвать монографию Е. М. Тареева, написанную при участии О. М. Виноградовой, В. А. Насоновой и Н. Г. Гусевой, "Коллагенозы" (1965), где обобщен огромный теоретический и клинический материал по вопросам системных заболеваний соединительной ткани, причем раздел, посвященный СКВ, занимает почти половину книги.

Отдельно необходимо сказать об успехах в области лечения и профилактики СКВ, заложенных клинической школой Е. М. Тареева. По мнению В. А. Насоновой: "Если за прошедшие годы удалось существенно изменить прогноз больных, страдающих системной волчанкой, то в этом и его заслуга (Е. М. Тареева)" [2, с. 13]. С начала 60-х годов для лечения СКВ, в том числе и волчаночных нефритов, стали применять высокие дозы ГК. В одной из первых публикаций по вопросу терапии СКВ Е. М. Тареев и В. А. Насонова продемонстрировали эффективность лечения ГК волчаночной лихорадки, трофических изменений кожи, серозитов, пневмонита, кардита, в то же время обращая внимание на то, что: "Из висцеральных поражений наиболее

устойчиво к гормональной терапии поражение почек, иногда даже ухудшающееся от такого лечения" [12, с. 10]. Е. М. Тареев, высоко оценивая роль ГК при СКВ, обращал внимание на сложность лечения ими, говоря о необходимости пройти между Сциллой и Харибдой, т.е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений [8]. Е. М. Тареев обратил внимание на отсутствие действия ГК на этиологию болезни, быстро возникающую зависимость от определенной дозы гормона, высокий риск побочных реакций. "В период генерализации волчанки с присоединением все новых активных висцеритов гормоны являются единственно надежным методом. Как правило, однако, гормональная терапия, к сожалению, лишь подавляет на какой-то срок некоторые общие симптомы... Больные "прикованы" к постели и гормонам. Назначение таким больным высоких доз гормонов является своего рода "терапией отчаяния" [12, с. 10]. Е. М. Тареев призывал к комплексному лечению СКВ с умелым чередованием препаратов, поскольку изолированная стероидная терапия при коллагенозах является симптоматической, а противомикробная терапия показана только при сопутствующей вторичной инфекции. В дальнейшем в клинике Института ревматологии, развившей идеи академии Е. М. Тареева, были разработаны схемы лечения острой и хронической форм СКВ, изучены особенности комплексной терапии больных с преимущественным поражением почек, центральной нервной системы, суставов, внедрены принципы интенсивного лечения, профилактики обострений и системы диспансерного наблюдения за больными СКВ различных возрастных групп.

Таким образом, успешное изучение Е. М. Тареевым и его учениками проблем СКВ стало важнейшей вехой на трудном пути борьбы с этим редким, до сих пор до конца не понятным недугом. Достижения в изучении этиологии, патогенеза, иммунологических проблем, диагностики, лечения и профилактики СКВ в нашей стране неразрывно связаны с именем Е. М. Тареева и его школой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Рус. мед. жур., 2001, 23, 1031 - 1032.
2. Насонова В. А. Е. М. Тареев (К 100-летию со дня рождения). Вестник Росс. АМН, 1995, 5, 11-14.
3. Сура В. В., Тареев И. Е., Энгельгардт Т. И. Нефротический синдром при системной красной волчанке. Тер. архив, 1966, 8, 95 - 101.
4. Тареев Е. М. Переходные формы так называемых коллагенозов. Сов. мед., 1958, 9, 15 - 20.
5. Тареев Е. М. Проблема коллагенозов в терапевтической клинике. Труды I Всеросс. съезда терап., М., Медгиз; 1960, 225 - 234.
6. Тареев Е. М. Заключительное слово докладчика. Труды I Всеросс. съезда терап. М., Медгиз; 1960, 287 - 289.
7. Тареев Е. М. Особенности кардита при так называемых больших коллагенозах по сравнению с кардитом ревматическим. Вopr. ревматизма, 1961, 2, 39 - 44.
8. Тареев Е. М. Современные представления о лечении больных коллагенозами. Врачеб. дело, 1965, 8, 80 - 86.
9. Тареев Е. М. Спорные вопросы учения о коллагенозах. Клинич. мед., 1968, 10, 3 - 9.
10. Тареев Е. М. (ред.) Основы нефрологии. М., Медицина, 1972, т. 2.
11. Тареев Е. М. Эволюция учения о коллагенозах в клиническом аспекте. Актовая речь, 1975.
12. Тареев Е. М., Насонова В. А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. Сов. мед., 1960, 12, 3 - 12.
13. Тареев Е. М., Насонова В. А. Клиника и течение системной красной волчанки. Вopr. ревматизма, 1964, 3, 3 - 7.
14. Тареев Е. М., Виноградова О. М., Насонова В. А. Системная красная волчанка. В кн.: Тареев Е. М., Виноградова О. М., Насонова В. А., Гусева Н. Г. Коллагенозы. М., Медицина, 1965.
15. Тареев Е. М., Гусева Н. Г. Пороки сердца при коллагенозах. Сов. мед., 1967, 4, 3 - 9.
16. Тареев Е. М., Сура В. В., Траянова Т. Г., Комиссарова И. А. Моделирование аутоиммунных процессов и некоторые вопросы патогенеза системной волчанки. Сов. мед., 1969, 9, 5 - 11.
17. Тареев И. Е. Поражение почек при системной красной волчанке В кн.: Тареев Е. М. (ред.) Основы нефрологии. М., Медицина; 1972, т. 2, 595 - 634.
18. Траянова Т. Г., Сура В. В., Свет-Молдавский Г. Я. Действие лимфоцитов больных системной красной волчанкой на клетки культуры тканей человека. Тер. архив, 1966, 3, 101 - 105.
19. Baer G., Klemperer P., Shifrin A. Diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. Trans. Ass. Amer. Physn., 1935, 50, 139 - 153.
20. Hargraves M. M., Richmond H., Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and LE cell. Proc. Mayo Clin., 1948, 23, 25 - 34.
21. Hench P. S., Kendall B. C., Slocumb C. H. Effect of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. Arch. Intern. Med., 1950, 85, 545 - 560.
22. Kaposi M. K. Neue Beitrage zur Kenntnis des Lupus erythematosus. Arch. Derm., 1872, 4, 36 - 43.
23. Klemperer P., Pollack A. D., Baehr G. Diffuse collagen disease. Arch. Path., 1941, 32, 569 - 591.
24. Libman E., Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and systemic lupus erythematosus. Arch. Int. Med., 1924, 33, 701 - 712.

От Редакции

Вклад Е.М.Тареева в изучение СКВ является бесспорным. К данным, представленным автором, можно было бы добавить сведения о работе Е.М.Тареева в Институте ревматологии АМН, где фактически с его основания он руководил отделением "пограничных форм" (Приказ МЗ РСФСР от 30.06.1958г.). Первыми сотрудниками этого отделения были В.А.Насонова, Л.И.Несговорова, Н.Г.Гусева и М.М.Иванова, о работах которых упоминает в своей статье В.М. Остапенко.

Сегодня, когда в зарубежной литературе широко об-

суждается проблема акселерации атеросклероза при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях [3] было бы несправедливо не упомянуть о работе, которая выполнялась тоже под руководством Евгения Михайловича в 1961-1963 годы, а именно "Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях" [1, 2], т.е. Е.М.Тареев еще много лет назад поднял проблему, которая стала интенсивно изучаться в мире с конца 90-х годов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С. Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях, Автореф. к.м.н., М., 1964, 16 с.
2. Алекберова З.С., Насонова В.А. Липидный обмен при длительном лечении кортикостероидами больных коллагенозами. Сов. мед., 1967, 10, 32-36.
3. Shoenfeld J., Harats D., Wich G., Atherosclerosis and autoimmunity, Elsevier, 2001, 370.