

РАННИЙ ИНДЕКС ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

И.А. Андрианова, М.М. Иванова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Дать характеристику раннего Индекса повреждения (РИП) и обосновать целесообразность его применения для прогнозирования исхода системной красной волчанки (СКВ).

Материал и методы. Основу работы составили результаты обследования и данные архивных материалов 154 больных СКВ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН с 1982 по 2001 гг. Для изучения РИП из 154 человек было отобрано 47 больных, которые впервые обследовались в Институте ревматологии РАМН в течение первых 1,5 лет от начала СКВ ("ранний период болезни").

Результаты. Выявлена высокая частота повреждения сердечно-сосудистой (27,7%) и нервной (26%) систем в течение первых 1,5 лет от начала болезни. Реже встречались повреждения костно-мышечной системы (12,8%), почек (10,6%) и глаз (8,5%). Показана роль РИП в прогнозировании исхода СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность болезни, кумулятивное повреждение, Индекс повреждения, ранний Индекс повреждения

Системная красная волчанка (СКВ) - классический пример аутоиммунного заболевания. Прогноз при СКВ во многом определяется прогрессирующим поражением жизненно важных органов и систем [1,2].

В последние годы активно изучаются кумулятивное повреждение органов и Индекс повреждения (ИП), разработанный Международной Организацией Сотрудничества Клиник Системной Красной Волчанки (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) при содействии Американской Ревматологической Ассоциации (ARA) [5,6,7,8,10]. Кумулятивное повреждение представляет собой необратимое поражение органов и систем, накопленное за период болезни и не связанное с имеющимся активным воспалительным процессом. ИП отражает степень поражения организма и его структур, явившегося следствием как самого заболевания, так и побочных действий применяемого лечения.

Важным свойством СКВ является возможность формирования органного повреждения уже в раннем периоде болезни. По данным литературы "раннее повреждение", развившееся в течение первых 1,5 лет от начала заболевания, имеет место у 28% больных СКВ [9], при давности болезни 5 лет повреждение отмечается у 50% пациентов [13]. Выявлено, что средний счет ИП в течение первого года после постановки диагноза является значимым показателем в прогнозировании тяжелого поражения почек и легких в последующие 10 лет болезни [8,10]. Кроме того, "раннее повреждение" ассоциируется с более высоким уровнем смертности больных СКВ [9]. Изучение ИП при СКВ и его внедрение в практику в отечественной ревматологии впервые осуществлено в 2003 г [4].

Цель: дать характеристику раннего ИП (РИП) и обосновать целесообразность его применения для прогнозирования исхода СКВ.

Материал и методы

Основу работы составили результаты обследования и данные архивных материалов 154 больных СКВ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН с 1982 по 2001 гг. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ARA для СКВ пересмотра 1982 г [11]. Для изучения РИП из 154 пациентов было отобрано 47 человек, которые впервые обратились в Институт ревматологии РАМН в течение первых 1,5 лет от начала СКВ ("ранний период болезни"). Обследование проводилось с 1997 по 2001 гг. У всех больных применялись общепринятые в Инсти-

туте ревматологии РАМН клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Активность заболевания оценивалась в соответствии с классификацией В. А. Насоновой [3].

Ранним повреждением считалось необратимое поражение органов и систем, не связанное с текущим активным воспалительным процессом, развившееся в течение первых 1,5 лет от начала болезни. РИП оценивался согласно шкале ИП, разработанной Международной Организацией Сотрудничества Клиник Системной Красной Волчанки (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) [5,6,7,8,10]. ИП дает оценку 12 систем органов в баллах (табл.1). Каждый параметр оценивается в 1 балл при условии его присутствия в течение не менее 6 мес. В отдельных случаях (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, аваскулярный некроз кости, выраженное повреждение тканей, инфаркт и/или резекция кишечника, печени, желчного пузыря или селезенки, малигнизация) при повторных эпизодах повреждений с интервалом, по крайней мере, в 6 мес., дополнительно добавляется еще 1 балл. Наличие хронической почечной недостаточности 3 степени оценивается в 3 балла. При оценке степени повреждения отдельных органов и систем мы использовали понятие "локальный индекс повреждения".

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных критериев (коэффициента корреляции Пирсона, t-критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат).

Результаты

Возраст 47 больных (44 - жен., 3 - муж.), отобранных для изучения РИП, на момент начала СКВ составил от 13 до 61 года ($28,4 \pm 10,6$ лет). Длительность заболевания к моменту последнего наблюдения варьировала от 9 мес. до 46 лет ($107,3 \pm 98,0$ мес.). Преобладали пациенты с подострым вариантом начала заболевания (24 чел.), острое и хроническое течение встречалось у 13 и 10 человек соответственно. При оценке степени активности заболевания по классификации В.А. Насоновой у 11 больных (23,4%) признаки активности СКВ не выявлялись (были равны 0). Чаще отмечалась умеренная степень (2-ая) активности - 44,7% больных, а минимальная (1-ая) и высокая (3-я) активность болезни встречались с частотой 19,1% и 12,8% соответственно.

Ранний Индекс повреждения

У 59,6% больных (28 чел.) РИП равнялся нулю, т.е. раннее необратимое повреждение органов при СКВ, не связанное с текущим воспалительным процессом, отсутствовало. Длительность болезни на момент первого обследования в данной подгруппе составила от 1 до 18 мес., в среднем $6,8 \pm 4,9$ мес. У осталь-

Таблица

ИНДЕКС ПОВРЕЖДЕНИЯ (SLICC/ACR DI)

Система органов	Характер поражения	Счет
Орган зрения	✓ любая катаракта ✓ изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	✓ познавательные нарушения или большой психоз ✓ судорожные припадки, требующие лечения, более 6 месяцев ✓ нарушение мозгового кровообращения или церебральная резекция, не связанная со злокачественным новообразованием (2) ✓ поперечный миелит ✓ нейропатия периферическая или ЧМН (двигательная или чувствительная)	1 (2) 1 1-2 1 1 (5-6)
Почки	✓ клубочковая фильтрация менее 50% ✓ протеинурия более 3,4 гр/сут. ✓ ХПН 3 ст. (пересадка почек)	1 1 3 (5)
Легкие	✓ легочная гипертензия ✓ легочный фиброз ✓ сморщенное легкое ✓ фиброз плевры ✓ инфаркт легкого или резекция, не связанная со злокачественным новообразованием	1 1 1 1 1 (5)
Сердечно-сосудистая система	✓ стенокардия или аортокоронарное шунтирование ✓ инфаркт миокарда (2) ✓ кардиомиопатия ✓ поражение клапана ✓ перикардит или перикардэктомия	1 1-2 1 1 1 (5-6)
Периферические сосуды	✓ перемежающаяся хромота ✓ атрофия мягких тканей ногтевых фаланг ✓ значительное повреждение ткани (2) - дефект или ампутация пальца или конечности ✓ венозный тромбоз	1 1 1-2 1 (4-5)
Гастроинтестинальная система	✓ инфаркт/резекция кишечника ниже 12 п.к., печени, селезенки, желчного пузыря (2) ✓ мезентериальная недостаточность ✓ хронический перитонит ✓ стеноз или оперативное вмешательство на верхних отделах ЖКТ (когда-либо) ✓ недостаточность функции поджелудочной железы (требующая ферментативной коррекции) или ложная киста	1-2 1 1 1 1 (5-6)
Костно-мышечная система	✓ мышечная атрофия или слабость ✓ деформирующий или эрозивный артрит ✓ остеопороз, осложненный переломом или позвоночным коллапсом ✓ аваскулярный некроз (2) ✓ остеомиелит ✓ разрыв сухожилий	1 1 1 1-2 1 1 (6-7)
Кожа	✓ рубцовая хроническая алопеция ✓ обширное рубцевание с локализацией не на волосистой части головы/панникулит ✓ кожные изъязвления	1 1 1 (3)
Половая система	✓ ранняя овариальная недостаточность (менопауза у женщин моложе 40 лет)	1
Эндокринная система	✓ диабет, требующий какой-либо терапии	1
Малигнизация	✓ малигнизация (2)	1-2

ных 19 больных (40,4%) РИП составил от 1 до 6 баллов, т.е. имелось раннее повреждение некоторых органов и систем, а именно, сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной и эндокринной систем, почек, легких, глаз, кожи. Длительность болезни до появления первых признаков повреждения колебалась от 4 до 18 мес., в среднем $10 \pm 5,1$ мес.

В 9 случаях РИП равнялся 1 баллу. У этих пациентов наблюдалось необратимое повреждение почек (2 чел.), нервной (5 чел.) и костно-мышечной систем (2 чел.). РИП, равный 2 и 3 баллам, был определен у 6 и 2 человек соответственно. В данной подгруппе выявлено необратимое повреждение сердечно-сосудистой (13 чел.), нервной (6 чел.), костно-мышечной (4 чел.)

систем, глаз (4 чел.), легких, кожи, а также развитие сахарного диабета (по 1 чел.). У 2-х больных РИП составил 5 и 6 баллов, необратимое повреждение касалось почек, нервной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем и глаз.

Необходимо отметить, что у 5 пациенток необратимые повреждения, такие как нарушение мозгового кровообращения, познавательные расстройства, перикардит, митральная недостаточность, дигитальные кожные изъязвления и амиотрофия кистей, наблюдались уже через 4-5 мес. от начала СКВ и сохранялись все последующие годы болезни. Частота раннего повреждения органов и систем представлена на рис. 1.

Результаты исследования показали, что самым распростра-

ненным повреждением в раннем периоде СКВ являлось поражение сердечно-сосудистой системы, которое наблюдалось почти у 30% больных. Существенный вклад в раннее повреждение сердечно-сосудистой системы оказывал перикардит (23% случаев). Поражение клапанного аппарата сердца было представлено развитием митральной недостаточности и обнаруживалось в 8,5% случаев. Ни у одного больного не было выявлено грубых нарушений гемодинамики и признаков сердечной недостаточности. Необходимо отметить, что у 11 из 13 больных (84,6%) с повреждением сердечно-сосудистой системы "локальный" РИП был равен 1 баллу. Однако у 2-х больных имелась сочетанная сердечная патология: перикардит + митральная недостаточность.

На втором по частоте встречаемости месте находилось повреждение нервно-психической сферы (23,4%). Важным являлось развитие уже в ранние сроки болезни познавательных нарушений, которые были обнаружены у 1/3 больных (4 чел.) с повреждением нервной системы. С такой же частотой выявлялась периферическая полинейропатия, характеризовавшаяся наличием преимущественно сенсорных нарушений. Несколько реже регистрировались такие проявления люпус-ЦНС, как судорожный синдром и психоз (3 и 2 чел. соответственно). Отмечена невысокая частота нарушения мозгового кровообращения и поперечного миелита (по 1 чел. каждое). 10 из 11 пациенток (90,9%) имели одно какое-либо проявление поражения ЦНС. У одной больной выявлено два вида повреждения: судорожный синдром и познавательные нарушения.

Повреждение почек и костно-мышечной системы на ранних сроках СКВ отмечалось с одинаковой частотой (13,2% и 12,8%). Повреждение почек было представлено у всех больных развитием массивной протеинурии (более 3,4 г/сут.) как проявление

но исключительно язвенно-некротическим васкулитом. И, хотя частота его развития (1 чел.) и вклад в общий ИП невелики, данное проявление заслуживает внимания, так как является показателем тяжелого течения СКВ.

Сахарный диабет в раннем периоде СКВ выявлялся редко. Среди наших больных он был зарегистрирован лишь в одном случае (2,1%). Тем не менее, несмотря на низкую частоту встречаемости, необходимо учитывать, что данная патология существенно осложняет течение и терапию СКВ и поэтому требует повышенного внимания.

В первый год от начала СКВ нами не были зафиксированы повреждения периферических сосудов, желудочно-кишечного тракта и малигнизация.

Роль РИП в прогнозировании исхода СКВ

В изучаемой группе у 10 из 47 пациенток к моменту оценки исхода СКВ установлена ремиссия. Ремиссия определялась как отсутствие клинических и иммунологических признаков активности СКВ на фоне приема поддерживающей дозы глюкокортикоидов (не более 10 мг/сут. преднизолона). Длительность болезни в данной подгруппе составила $179,6 \pm 162,2$ мес. (21–556 мес.). У 1 чел. имело место клиническое излечение. Понятие "клиническое излечение" включало отсутствие каких-либо проявлений СКВ у больных, не получающих поддерживающей терапии по крайней мере в течение 5 лет. У наблюдаемой нами пациентки данное состояние сохранялось в течение 10 лет. У 2 чел. наступил летальный исход через 9 и 86 мес. от начала заболевания. В остальных случаях имело место сохранение активности СКВ. Продолжительность болезни в этой подгруппе была $93,3 \pm 63,1$ мес. (21–254 мес.).



нефротического синдрома или активного диффузного гломерулонефрита. Значительного нарушения фильтрационной функции почек (клубочковая фильтрация ниже 50%) и тяжелой почечной недостаточности, требующей трансплантации почек, зарегистрировано не было.

Среди повреждений костно-мышечной системы ведущее по частоте место занимала амиотрофия, которая была выявлена у 6 больных. Причем у 4-х чел. отмечалась генерализованная форма, в то время как поражение межкостных мышц кистей имело место только у 2-х пациенток. Разрыв сухожилий также представлен единичным наблюдением (1 чел.).

Повреждение глаз выявлено у 4 больных (8,5%) и в большей степени было обусловлено поражением сетчатки (3 чел.). Офтальмоскопически были зарегистрированы три типа изменений глазного дна – центральная форма ретиноваскулита, ишемические изменения сетчатки и ангиопатия сетчатки. Катаракта встретилась только у 1 пациентки. У всех больных с поражением глаз имелся только один какой-либо вид повреждения.

Редко (1 пациентка) отмечалось вовлечение легких, которое проявлялось формированием легочной гипертензии и было зарегистрировано через 17 мес. от начала СКВ. Данный вид повреждения сочетался с наличием адгезивного перикардита и повреждением митрального клапана.

Повреждение кожи в раннем периоде СКВ было представле-



Наиболее благоприятным показателем для развития ремиссии СКВ был уровень РИП от 0 до 1 баллов, когда ремиссия наблюдалась в 29% и 22% случаев соответственно. При РИП, равном 2 баллам, частота ремиссии снижалась до 12%. В то же время РИП, превышающий 2 балла, показал себя как маркер неблагоприятного исхода. Ни у одного больного с такими значениями РИП не было зафиксировано развития ремиссии, а отмечалось сохранение активности (рис. 2). Оценить взаимосвязь между РИП и летальным исходом не представлялось возможным из-за малочисленности данной подгруппы больных.

В то же время ИП, определяемый в более поздние сроки от начала болезни, не имел прогностической ценности, а лишь свидетельствовал о выраженности повреждения органов. Таким образом, РИП является важным показателем, с помощью которого можно предвидеть исход СКВ. Ценность данного параметра состоит в том, что он может быть определен уже в раннем периоде СКВ.

Обсуждение

Результаты исследований, начиная с 1955 г., показали, что выживаемость больных СКВ значительно улучшилась за последние пять десятилетий. Кроме того, изменился характер течения болезни. Если раньше большинство случаев СКВ заканчивалось

летальным исходом, то в настоящее время отмечается значительное увеличение продолжительности жизни больных. Нередким является развитие длительной ремиссии [1].

Однако для оценки прогноза и исхода СКВ можно использовать не только уровень выживаемости. Важным параметром, позволяющим объективно оценить состояние больного СКВ, является ИП. При этом необходимо подчеркнуть, что именно РИП характеризует дальнейший исход СКВ.

Немаловажно, что органное повреждение в исследованной нами группе выявлялось почти у половины больных СКВ (40,4%) уже в раннем периоде болезни (в течение первых 1,5 лет). В зарубежной литературе имеются единичные сообщения по данному вопросу. Так, в исследовании P.Rahman и соавт. [9] раннее повреждение органов и систем встречалось реже (28%), чем в нашей группе. S.M. Toloza с соавт. [12] наблюдали раннее повреждение в 34% случаев. Это может объясняться разнородностью групп и включением в исследование больных с разной степенью тяжести СКВ.

Самыми частыми проявлениями раннего повреждения в изучаемой группе были перикардит, митральная недостаточность, познавательные расстройства, периферическая полинейропатия, поражение сетчатки и амблиопия. Полученные нами результаты в основном совпадают с данными зарубежных авторов [9]. Исключе-

ние составляют более редкое повреждение костно-мышечной системы и развитие сахарного диабета в изученной группе. Повреждение ЖКТ, периферических сосудов, ранняя менопауза и малигнизация у наших пациенток отсутствовали.

Ценность РИП состоит в том, что он может определяться уже в раннем периоде СКВ, а оценка его является довольно простой. РИП учитывает результаты объективного обследования пациента, не требуя каких-либо дополнительных экономических затрат.

Выводы

1. Повреждение многих органов и систем при определении ИП выявлялось уже в раннем периоде СКВ - в течение первых 1,5 лет от начала заболевания (40,4%).
2. Самыми частыми в раннем периоде болезни были повреждение сердечно-сосудистой (27,7%) и нервной (26%) систем. Реже встречалось повреждение костно-мышечной системы (12,8%), почек (10,6%) и органа зрения (8,5%).
3. Выявлено, что именно РИП является показателем дальнейшего исхода СКВ. Наиболее благоприятным для развития ремиссии СКВ можно считать уровень РИП от 0 до 2 баллов. РИП, превышающий 2 балла, представляется как показатель неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова М.М. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. Тер.архив, 1985, 6, 125-128
2. Иванова М.М. Системная красная волчанка. Клиника, диагностика и лечение. Клинич. ревматол., 1995, 1, 2-19
3. Насонова В.А. Системная красная волчанка (критерии диагностики и клинические варианты течения). Автореф. дисс. д.м.н., М., 1967, 38с.
4. Тарасова И.А. Значение Индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дисс. к.м.н., М., 2003, 156 с.
5. Fortin P.R., Abrahamowicz M., Neville C. et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. Lupus, 1998, 7, 101-107
6. Gladman D.D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. Arthr.Rheum., 1996, 39(3), 363-369
7. Gladman D.D., Goldsmith C.H., Urowitz M.B. et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. J. Rheumatol., 2000, 27(2), 373-376
8. Hanly J.G. Disease activity, cumulative damage and quality of life in SLE: results of a cross-sectional study. Lupus, 1997, 6, 243-247
9. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. Lupus, 2001, 10, 93-96
10. Stoll T., Stucki G., Isenberg D.A. A Damage Index for Lupus Patients - Where are we now? Lupus, 1997, 6, 219-222
11. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.S. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthr.Rheum., 1982, 25, 1271-1277
12. Toloza S.M., Roseman J.M., Alarcon G.S. et al. Systemic lupus erythematosus in multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. Arthr.Rheum., 2004, 50(10), 3177-3186
13. Zonana-Nacach A., Barr S.G., Petri M., Magder L.S. Damage in Systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthr.Rheum., 2000, 43(8), 1801-1808

Поступила 14.02.05

Abstract

*I.A.Andrianova, M.M. Ivanova
Early damage index in systemic lupus erythematosus*

Objective. To characterize early damage index (EDI) and prove its usefulness for prognosis of systemic lupus erythematosus (SLE) outcome.

Material and methods. 154 SLE pts followed up at the Institute of Rheumatology (IR) of RAMS between 1982 and 2001 were included. 47 from 154 pts examined at the IR during the first 1,5 years from the beginning of SLE ("early disease period") were selected.

Results. High frequency of cardiovascular (27,7%) and nervous (26%) system damage during the first 1,5 years of the disease was revealed. Musculoskeletal (12,8%), renal (10,6%) and eye (8,5%) damage was less frequent. EDI significance for prognosis of SLE outcome was shown.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, cumulative damage, damage index, early damage index