

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

РЕМИССИЯ БЕЗ ЛЕКАРСТВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ - МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Н.Г. Ключкина, А.Е. Ильина, С.В. Шекина.

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) продолжает сохранять репутацию хронического, непредсказуемого и нередко фатального заболевания. К началу XXI века благодаря совершенствованию методов диагностики и терапевтических программ отмечено существенное улучшение прогноза у больных СКВ: 10-летняя выживаемость достигла 80-90%, тогда как 40-50 лет назад 5-летние показатели не превышали 50% [1, 2, 3]. На протяжении ряда лет неоднократно предпринимались попытки выявить факторы, оказывающие влияние на течение и прогноз заболевания; разработан ряд шкал, позволяющих оценить активность, тяжесть и органное повреждение при СКВ. Однако ранее в литературе внимание фокусировалось, главным образом, на оценке отдаленных результатов и исходах болезни.

До сих пор дискуссионным остается понятие "ремиссии" при СКВ и тем более определение такого состояния больных, когда на протяжении многих лет симптомы болезни не возвращаются даже без поддерживающей патогенетической терапии [4]. Только в нескольких сообщениях поднимался вопрос о колебаниях активности болезни и возможности развития длительных периодов ремиссии [5-7]. При этом ни частота, ни продолжительность ремиссии, ни способствующие ее наступлению факторы, ни характеристика больных, у которых наиболее возможно развитие данного состояния, ранее не обсуждались.

В медицинской литературе под термином "ремиссия" подразумевается период течения хронической болезни, характеризующийся ослаблением или исчезновением ее признаков. В зависимости от степени уменьшения субъективных и объективных признаков болезни различают неполные (временное ослабление) и полные (исчезновение симптомов болезни) ремиссии. В одних случаях полные ремиссии продолжаются месяцами и годами, в других - бывают нестойкими и быстро сменяются новым обострением (рецидивом). При полных ремиссиях могут сохраняться некоторые признаки заболевания (например, хромосомные нарушения при лейкозах), поэтому у части больных продолжается поддерживающая терапия. Иногда многолетние полные ремиссии очень трудно отграничить от практического выздоровления [8].

Периодически появляются работы, посвященные попыткам оценки наступления ремиссии у больных СКВ, или единичные описания клинических случаев. E.L. Dubois в 1956 г. отметил развитие ремиссии у 35% из 520 наблюдавшихся им больных, при этом у некоторых она сохранялась в течение 10-20 лет [9]. Предположения о том, что длительные ремиссии могут встречаться у больных СКВ, не получавших никакого лечения, высказывались как до 50-х годов, так и после, когда в терапевтический арсенал были включены глюкокортикоидные (ГК) и цитотоксические препараты [10-12].

М.М. Иванова в 2001 г. привела результаты наблюдения 775 больных СКВ, обратившихся в Институт ревматологии РАМН в период с 1958 по 1998 гг. [4]. У 46 из 620 больных, имевших ранее поражения жизненно важных органов, к 1998 г. не наблюдалось признаков СКВ, при этом в течение 10-23 лет иммуносупрессивная терапия не проводилась. В группе больных без тяжелых висцеральных изменений (155 чел.) к 1998 г. отсутствие симптомов

СКВ было зарегистрировано у 51.

Около 10 лет назад группа авторов, подразумевавших под понятием "ремиссия" отсутствие клинической активности СКВ без какого-либо лечения по меньшей мере в течение года, описала больных с периодами ремиссии более 18 лет [13]. Было отмечено, что по мере увеличения продолжительности заболевания увеличивается вероятность развития ремиссии: при давности болезни более 20 лет такой исход регистрировался у каждого второго больного. Представляют интерес и некоторые другие наблюдения, сделанные в этой работе: во-первых, развитие ремиссии наблюдалось не только у больных с относительно спокойным течением болезни, и, во-вторых, длительный интервал между появлением начальных признаков и установлением достоверного диагноза СКВ является фактором, в меньшей степени способствующим развитию ремиссии [13].

Для получения большей информации относительно течения СКВ в 1994 г. было предпринято Европейское мультицентровое исследование, целью которого явилась оценка течения заболевания у 187 пациентов спустя 10 и более лет от начала болезни [14]. Несмотря на длительный анамнез, все включенные в исследование больные нуждались в наблюдении и проведении лечения, при этом 72% больных принимали ГК [14]. Через год наблюдения критериям ремиссии, упомянутым выше [4], соответствовало только 27% пациентов. Впоследствии у некоторых больных из этой группы вновь была отмечена активизация заболевания [15].

Длительные проспективные наблюдения за больными СКВ, находящимися в состоянии ремиссии, отсутствуют. Неоднозначные результаты имеющихся сообщений могут быть обусловлены рядом факторов: отсутствием стандартизированных диагностических критериев СКВ в середине прошлого века; совершенствованием методов диагностики в последние годы (что способствовало более ранней диагностике и выявлению легких форм заболевания), "выпадением" больных в стабильном состоянии из поля зрения врачей и др.

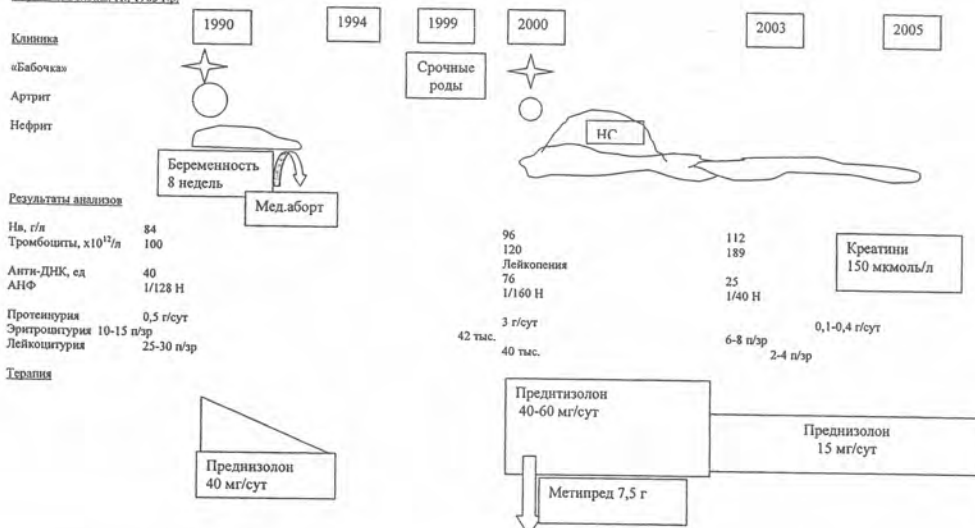
В практике любого ревматолога неоднократно встречались больные СКВ, по тем или иным причинам прекращавшие прием иммуносупрессантов, что в большинстве случаев впоследствии (через различные промежутки времени) приводило к обострению заболевания. В качестве иллюстрации мы приводим историю болезни трех пациентов, наблюдавшихся на кафедре ревматологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова (на базе ГУ ИР РАМН) (см. приложение).

Случай 1. Больная П., 1963 г.р.

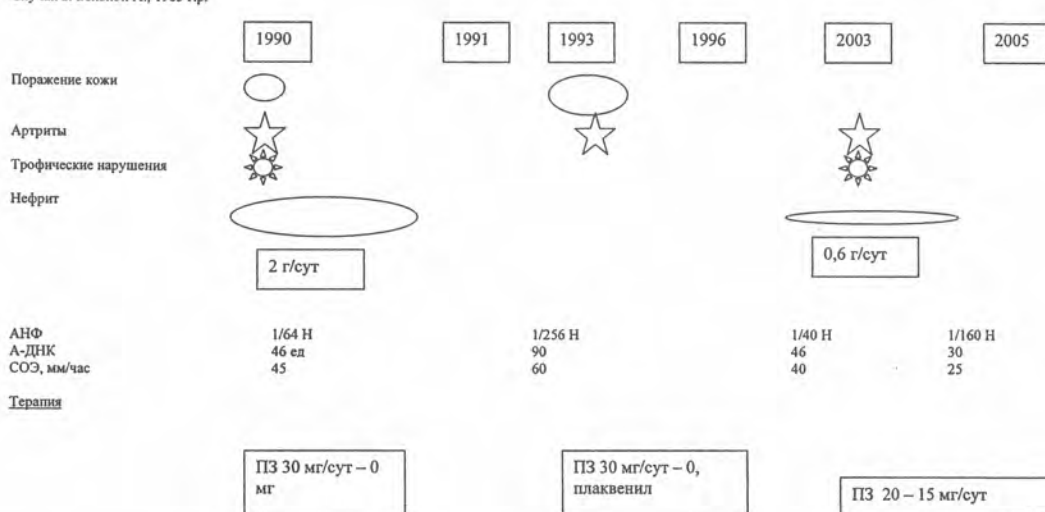
В августе 1990 г. (в возрасте 27 лет) после инсоляции у больной появились боли в суставах и отеки на ногах, эритема на лице в форме "бабочки". При обследовании - анемия (Hb 84 г/л), тромбоцитопения (100 тыс.), следовая протеинурия, изменения мочевого осадка (эритроцитурия 10-15 в п/зр, лейкоцитурия 25-30 в п/зр). Заподозрена СКВ, диагноз был подтвержден данными иммунологического обследования (анти-ДНК - 40 ед, АНФ 1/128 гомогенного свечения). При обследовании у больной в тот период была выявлена беременность сроком 8 недель, и по медицинским показаниям произведен аборт. Назначена терапия преднизолоном в суточной дозе 40 мг с положительным эффектом (купирование всех симптомов), больная постепенно снижала дозу ГК вплоть до полной отмены в 1994 г. До 2000 г. самочувствие оставалось удовлетворительным, пацие-

Приложение

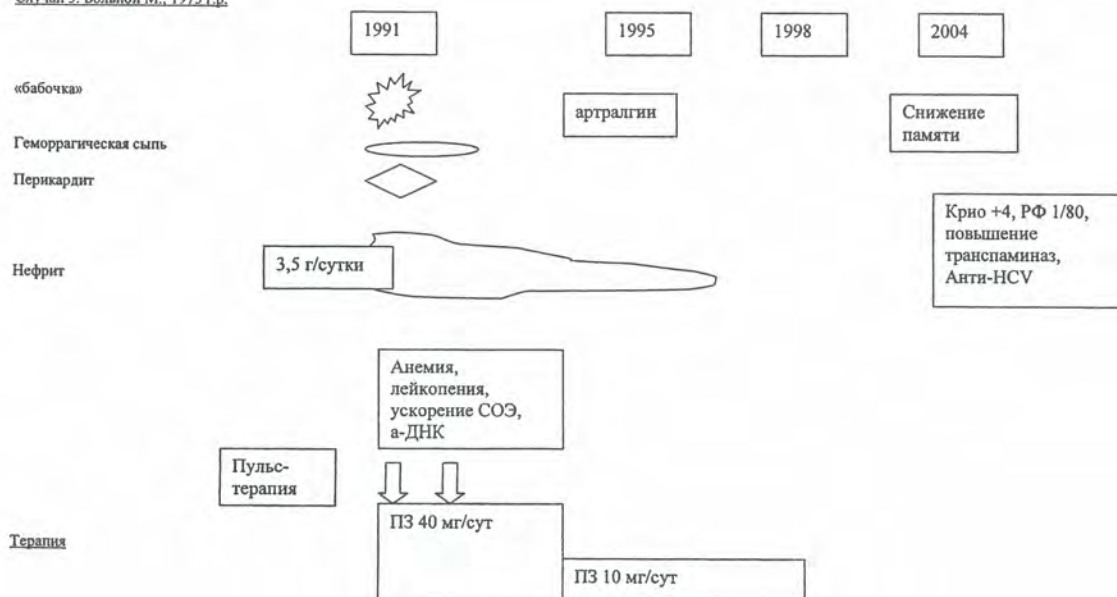
Случай 1. Больная П., 1963 г.р.



Случай 2. Больной А., 1963 г.р.



Случай 3. Больной М., 1975 г.р.



нтка работала проводницей на железной дороге. В феврале 1999 г. – срочные роды, во время беременности чувствовала себя удовлетворительно, отклонений в анализах не было. В апреле 2000 г. появилась эритема лица в форме "бабочки", в августе присоединились слабость, утомляемость, отеки нижних конечностей. При госпитализации в ИР в ноябре 2000 г. обнаружены анемия (Hb 96 г/л), лейкопения, ускорение СОЭ до 30 мм/час, иммунологические нарушения (анти-ДНК 76 ед, АНФ 1/160 гомогенного свечения), нефрит (суточная протеинурия 3,0 г, эритроцитурия, лейкоцитурия (40 и 42 тыс. соответственно в анализе мочи по Нечипоренко). Несмотря на возобновление терапии ГК в дозе 40 мг/сут., в декабре 2000 г. развился нефротический синдром (анасарка, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) при сохранении выраженных гематологических и иммунологических нарушений, в связи с чем больной проведена внутривенная пульс-терапия метипредом (суммарно 7,5 г), и оральная доза преднизолона увеличена до 60 мг/сут. Назначение цитотоксических препаратов было лимитировано наличием сопутствующей инфекции (бронхиты). В дальнейшем в течение 3 лет у больной постоянно сохранялись признаки активного нефрита (протеинурия 1–2 г/л, изменения мочевого осадка), артериальная гипертензия, иммунологические нарушения. Постоянно принимала преднизолон, 15 мг/сут., на фоне чего к 2005 г. протеинурия снизилась до следовой (0,1–0,4 г/сут.), однако стали регистрироваться стойко повышенные цифры креатинина.

Случай 2. Больной А., 1963 г.р.

С 1990 г. стал отмечать появление эритематозных высыпаний на лице и открытых участках тела после пребывания на солнце, через несколько месяцев присоединились боли в суставах, субфебрильная температура, жжение в кончиках пальцев, выпадение волос. В начале 1991 г. на основании вышеперечисленных клинических проявлений и изменений в анализах крови (повышенные уровни антител к ДНК, положительные АНФ и LE-клетки) поставлен диагноз СКВ и начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут. К марту 1991 г. снизил дозу ГК вплоть до полной отмены, лекарственные препараты не принимал в течение 2-х лет (до марта 1993 г.), что привело к обострению – лихорадка, "бабочка", хейлит, эритема, артриты, трофические нарушения (похудание, выпадение волос), головокругение. Находился на стационарном лечении в ИР в мае 1993 г., выявлено поражение почек (протеинурия 2 г/сут., изменения мочевого осадка) и высокая лабораторная активность (криопреципитины +4, анти-ДНК 90 ед, АНФ 1/256 гомогенного свечения, СОЭ 60 мм/час). Назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут, плаквенил. В связи с хорошим самочувствием и отсутствием клинической симптоматики в апреле 1996 г. полностью прекратил прием лекарственных препаратов. В течение 7 лет, до 2003 г. состояние было стабильным, много работал физически. В декабре 2003 г. после ОРЗ появилась лихорадка, боли в суставах, "бабочка", начал худеть, стали больше обычного выпадать волосы, появились изменения в анализах крови и мочи. Обследование, проведенное в феврале 2004 г., выявило 2-ю степень активности СКВ: ускорение СОЭ до 40 мм/час, АНФ 1/40 крапчатого свечения, анти-ДНК 46 ед, аКЛ 58 ед; вновь имелись признаки почечного поражения (нефрит с минимальным мочевым синдромом: суточная протеинурия 0,6 г, эритроцитурия). После возобновления терапии метипредом в дозе 16 мг/сут. клиническая симптоматика достаточно быстро регрессировала, однако сохраняются изменения в иммунологическом анализе крови.

Случай 3. Больной М., 1975 г.р.

В феврале 1991 г. появилась "бабочка", пальмарная эритема. Через месяц – геморрагическая сыпь на голенях, лихорадка, боли в мышцах, усиленное выпадение волос вплоть до очаговой алопеции, боли в грудной клетке при дыхании. Выявлен перикардит, активный волчаночный нефрит (суточная протеинурия 3,5 г), гематологические нарушения (анемия, лейкопения, ускорение СОЭ), LE-клетки. Поставлен диагноз СКВ, проведена пульс-терапия метипредом и циклофосфаном, назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут. Впервые консультирован в ИР в августе 1991 г., диагноз не вызывал сомнения; на фоне приема ГК сохранялась умеренная активность заболевания (протеинурия 2 г/сут., иммунологические нарушения), в связи с чем была повторно проведена пульс-терапия метипредом и циклофосфаном по классической схеме. С 1992 по 1995 гг. чувство-

вал себя относительно удовлетворительно, периодически беспокоили боли в суставах, после инсоляции появлялась эритематозная сыпь на лице. Доза преднизолона постепенно была снижена до поддерживающей (10 мг/сут.), принимал азатиоприн (100 мг/сут.). В 1995 г. в связи с обострением СКВ, проявляющимся изменениями в анализах мочи (протеинурия 1 г, изменения мочевого осадка) и иммунологической активностью (повышение уровней антител к ДНК) в/в капельно вводился метипред (суммарно 1,5 г) и циклофосфан (800 мг), было рекомендовано продолжить прием 15 мг/сут. преднизолона и азатиоприна. При обследовании в ИР в 1996 г. признаков активности СКВ выявлено не было, рекомендовано снижение преднизолона до 10 мг/сут., прием плаквенила. До 1998 г. пациент чувствовал себя удовлетворительно, доза ГК была постепенно снижена до 10 мг/сут., затем прием препарата самостоятельно прекратил. До 2004 г. в течение 6 лет не принимал никаких лекарственных средств, чувствовал себя относительно удовлетворительно, занимался тяжелым физическим трудом. Летом 2004 г. отметил появление болей в области сердца, снижение памяти, эпизоды депрессивного настроения. Однако при обследовании в декабре 2004 г. клинические симптомы СКВ отсутствовали, анализы были в пределах нормальных показателей, за исключением высоких уровней трансаминаз (АлТ 137,4 Ед/л, АсТ – 73 Ед/л), гамма-ГТП (314 Ед/л), обнаружения антител к вирусу гепатита С (ранее отсутствующих), и наличия в иммунологическом анализе крови криоглобулинов (+4) и положительного ревматоидного фактора в латекс-тесте (в титре 1/80).

Таким образом, у всех трех больных с достоверным диагнозом СКВ имели место достаточно длительные эпизоды стабильного самочувствия на фоне отмены всей лекарственной терапии. В двух случаях из трех за эпизодами ремиссии следовала активизация СКВ. Интересным представляется тот факт, что в первом случае (у больной П.) развившаяся на фоне ремиссии беременность (которая традиционно считается весомым фактором риска развития обострения) непосредственно не привела к ухудшению состояния. Различались и выраженность обострений: у пациентки женского пола длительный перерыв в приеме ГК повлек за собой тяжелое обострение заболевания с развитием быстропрогрессирующего волчаночного нефрита, тогда как у больной А. отмена терапии (с 1991 по 1993 гг. и с 1996 по 2003 гг.) приводила к обострениям СКВ с умеренной активностью. У третьего больного через 6 лет после прекращения лечения клинические признаки СКВ на настоящий момент отсутствуют, а наличие иммунологических изменений (криоглобулинемия, положительный РФ) можно связать с инфицированием вирусом гепатита С.

Хорошо известно, что на фоне приема поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов у ряда больных СКВ в течение многих лет может отсутствовать активность заболевания. Умелое применение ГК, цитотоксиков, биологических и синтетических средств иммунотерапии позволило не только значительно улучшить прогноз при СКВ, но и добиться их социальной реабилитации. В целом среди ревматологов преобладает точка зрения, что больные СКВ должны в течение многих лет, в основном пожизненно, принимать по меньшей мере ГК, переходя от высоких доз в периоды активности к поддерживающим по мере регресса клинической и лабораторной симптоматики, сохраняя эту терапию даже в период ремиссии [4]. В то же время длительное лечение ГК и цитотоксиками несомненно имеет и ряд отрицательных эффектов: увеличение частоты интеркуррентных инфекций, развитие кардиоваскулярных осложнений, рост числа злокачественных новообразований и т.п.

Вышеперечисленные обстоятельства поднимают ряд вопросов, которые неоднократно задают себе врачи, курирующие больных СКВ. Возможно ли в определенных ситуациях поддерживать стабильное состояние пациентов, не прибегая к лекарственным препаратам? Какой интервал времени, в течение которого больные не получают общепринятого лечения, может соответствовать определению ремиссии при СКВ? Какие факторы способствуют наступлению ремиссии? В каких ситуациях можно (и стоит ли?) рассматривать вопрос о прекращении иммуносупрессивной терапии? И, наконец, реально ли излечение при СКВ?

Ответ на эти вопросы, на наш взгляд, можно получить только на основании длительного и систематического проспективного наблюдения большой когорты пациентов, не только с оценкой их состояния, но и тщательной регистрацией широко-

го спектра лабораторных показателей, что, возможно, в будущем позволит выявить специфические клинические и лабораторные предикторы обострения и неблагоприятного прогноза СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swaak A.J.G., Nossent J.C., Bronsveld W. et al. Systemic lupus erythematosus I. Outcome and survival. Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 447-454.
2. Abu-Shakra, Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center: II predicted variables for mortality. *J.Rheum.*, 1995, 22, 1265-1270.
3. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr.Opin. Rheum.*, 1996, 8, 430-437.
4. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. В кн. "Избранные лекции по клинической ревматологии" под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В., М., "Медицина", 2001, 91-100.
5. Dubois E.L. Systemic lupus erythematosus: recent advances in its diagnosis and treatment. *Ann.Intern.Med.*, 1956, 45, 163-184.
6. Ropes M.B. Observations on the natural course of disseminated lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1964, 43, 387-391.
7. Ben-Asher S. Recurrent acute lupus erythematosus disseminatus: report of case which survived 23 years after onset of systemic lupus erythematosus. *Fnn.Intern. Med.*, 1951, 34, 243-248.
8. Большой энциклопедический словарь, М., 1997, 1011.
9. Dubois E.L. Systemic lupus erythematosus: recent advances in its diagnosis and treatment. *Ann.Intern. Med.*, 1956, 45, 163-184.
10. Dubois E.L. Effect of LE cell test on clinical picture of systemic lupus erythematosus. *Ann.Intern.Med.*, 1953, 38, 1265-1294.
11. Dubois E.L., Tuffanelli D.L. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *J.Am. Med. Assoc.*, 1964, 190, 140-151.
12. Estes D., Christian C.L. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)*, 1971, 50, 85-95.
13. Drencard C., Villa A.R., Garcia-Radilla C. et.al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 1996, 75, 88-98.
14. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology*, 1999, 38, 953-958.
15. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001, 10, 51-58.

Поступила 20.09.05